

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie,  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. Ch. Rube

**Cancer of Unknown Primary (CUP)**  
**der Kopf-Hals-Region:**  
Eine retrospektive Studie

**Dissertation zur Erlangung des Grades**  
eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der  
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2016

vorlegt von:

Simeon Benjamin Büchler

geb. am 17.06.1988 in Backnang

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	1
Tabellenverzeichnis .....	5
Abbildungsverzeichnis .....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	6
1 Zusammenfassung .....	7
2 Einleitung .....	9
2.1 Einführung in die Thematik .....	9
2.2 Zielsetzung der Arbeit .....	10
3 Überblick über verwendete Klassifikationen, Klinik, Diagnostik und Therapie .....	11
3.1 Halslymphknotenklassifikation und Lage der Lymphknotenmetastasen .....	11
3.2 TNM- und R-Klassifikation .....	12
3.2.1 T- Klassifikation .....	12
3.2.2 N-Klassifikation .....	12
3.2.3 M-Klassifikation .....	13
3.2.4 Residualtumor-Klassifikation .....	13
3.3 Grading .....	13
3.4 Klassifikation der Neck dissection .....	14
3.5 Klassifikation der Nebenwirkungen der Strahlentherapie .....	15
3.6 Klinik .....	17
3.7 Diagnostik .....	17
3.7.1 Übersicht .....	17
3.7.2 Klinische Untersuchung .....	17
3.7.3 Bildgebung .....	18
3.7.4 Endoskopie und Biopsie .....	19
3.7.5 Immunhistochemie .....	19
3.7.6 Tumormarker im Serum .....	20
3.7.7 Molekularpathologische Untersuchung .....	21
3.8 Therapie .....	22
4 Patientenkollektiv und Methoden .....	24
4.1 Patientenauswahl und Datengewinnung .....	24
4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung .....	24
4.3 Karnofsky-Index .....	25
4.4 Risikofaktoren .....	26

4.5	Tumorstadium, Histologie, Grading .....	26
4.6	Diagnostik .....	27
4.7	Therapie .....	27
4.7.1	Neck dissection .....	27
4.7.2	Strahlentherapie .....	28
4.7.3	Chemotherapie/Targeted Therapy .....	32
4.7.4	Kombinationstherapien .....	33
4.8	Nebenwirkungen .....	33
4.9	Nachsorge .....	33
4.10	Statistische Auswertung .....	34
4.11	Zusammenfassende Übersicht .....	35
5	Ergebnisse .....	36
5.1	Überlebensanalysen .....	36
5.1.1	Gesamtüberleben .....	36
5.1.2	Überleben und Metastasierung im Verlauf .....	36
5.1.3	Überleben und Lokoregionäres Rezidiv .....	37
5.1.4	Primärtumordiagnose .....	37
5.1.5	Überleben bei ipsilateraler vs. umfassender Bestrahlung .....	38
5.1.6	Überleben bei Chemotherapie .....	38
5.1.7	Überleben und Operation .....	39
5.2	Prognostische Faktoren .....	40
5.2.1	Überleben und N-Status .....	40
5.2.2	Überleben und M-Status bei Diagnose .....	41
5.2.3	Überleben und Alter, Histologie, Grading .....	41
5.2.4	Überleben und Allgemeinzustand .....	41
5.3	Zusammenfassende Darstellung der multivariaten Analyse .....	42
5.4	Analyse der Nebenwirkungen der Strahlentherapie .....	42
6	Diskussion .....	44
6.1	Patientenkollektiv .....	44
6.2	Gesamtprognose .....	45
6.3	Abhängigkeit der Behandlungsergebnisse von Patienten-, Tumor- und Tumorverlaufskriterien .....	45
6.3.1	Nodalstatus .....	45
6.3.2	M-Status bei Diagnose .....	46
6.3.3	Alter .....	47

6.3.4	Histologie .....	47
6.3.5	Allgemeinzustand (Karnofsky-Index) .....	47
6.3.6	Fernmetastasierung im Verlauf und Lokalrezidive .....	47
6.3.7	Diagnose eines Primärtumors .....	48
6.4	Abhängigkeit der Behandlungsergebnisse von der Art der Therapie .....	49
6.4.1	Strahlentherapie: Zielvolumen und Bestrahlungstechnik .....	49
6.4.2	Chemotherapie .....	51
6.4.3	Schlussfolgerung .....	53
7	Anhang .....	55
8	Publikation .....	68
9	Danksagung .....	68
10	Lebenslauf .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Wichtige immunhistologische Marker im Überblick .....	20
Tabelle 2:	Karnofsky-Index.....	25
Tabelle 3:	Verteilung des Karnofsky-Index im Patientenkollektiv vor Therapie .....	26
Tabelle 4:	Übersicht über Patientenkollektiv und Therapie .....	35
Tabelle 5:	Übersicht der multivariaten Analyse.....	42
Tabelle 6:	Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie .....	43
Tabelle 7:	Späte Nebenwirkungen der Strahlentherapie .....	43
Tabelle 8:	Übersicht über Patientenkohorten vergleichbarer Studien .....	46
Tabelle 9:	Übersicht über Primärtumordiagnosen.....	48
Tabelle 10:	Überblick über vergleichbare Studien.....	55

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Altersverteilung .....	25
Abbildung 2:	Verteilung des Nodalstatus.....	27
Abbildung 3:	Verteilung der Gesamtdosen .....	30
Abbildung 4:	Standardtechnik: Konformale 3D-Planung zu Bestrahlung des Halses bilateral, Pharynxschlauch in das Zielvolumen inkludiert (COMP-RT): Dosisverteilung in 3 Ebenen.....	31
Abbildung 5:	Standardtechnik: Konformale unilaterale 3D-Planung zur Bestrahlung der befallenen Halsseite: Dosisverteilung in 3 Ebenen .....	31
Abbildung 6:	Standardtechnik: Konformale unilaterale 3D-Planung zur Bestrahlung der befallenen Halsseite und des Mediastinums: Dosisverteilung in 3 Ebenen .....	32
Abbildung 7:	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie des Pharynxschlauches und der beidseitigen cervicalen Lymphknotenstationen: Dosisverteilung in 3 Ebenen...	32
Abbildung 8:	Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit mit 95% Konfidenzintervall.....	36
Abbildung 9:	Kaplan-Meier-Kurve des Überlebens der Patienten mit neu aufgetretener vs. keiner Fernmetastasierung.....	37
Abbildung 10:	Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit ipsilateraler vs. umfassender Bestrahlung.....	38
Abbildung 11:	Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit vs. ohne Chemotherapie .....	39
Abbildung 12:	Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten nach Operationsmethode.....	40
Abbildung 13:	Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten nach ihrem Nodalstatus.....	41
Abbildung 14:	Erstes Standardprotokoll .....	56
Abbildung 15:	Zweites Standardprotokoll .....	57

## Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-1-Fetoprotein
Ca	Karzinom
COMP-RT	Comprehensive Radiotherapy
CUP	Cancer of Unknown Primary
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECE	Extrakapsuläre Extension
EGFR	Epidermal Growth Factor Rezeptor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
Gy	Gray
hCG	Humanes Choriongonadotropin
HNCUP	Head and Neck Cancer of Unknown Primary
HPV	Humanes Papillomavirus
LK	Lymphknoten
MCCUP	Metastatic Cervical Cancer of Unknown Primary
MV	Megaelektronenvolt
MRT	Magnetresonanztomographie
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PT	Primärtumor
RCT	Radiochemotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
TE	Tonsillektomie
UICC	Union for International Cancer Control
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
WHO	World Health Organization

# 1 Zusammenfassung

Die Behandlung von Patienten mit zervikalen Lymphknotenmetastasen ohne nachweisbaren Primärtumor stellt weiterhin eine große Herausforderung dar, da sich mit der heute angewandten Diagnostik und Therapie zwar teilweise gute Behandlungsergebnisse erzielen lassen, sich aber bisher keine sichere Standardtherapie definieren lässt.

Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv die multimodale Behandlung von Patienten mit zervikalem CUP-Syndrom und deren Follow-up, um Therapiestrategien und Prognosefaktoren weiterentwickeln zu können.

**Methodik:** 81 Patienten mit zervikalen Lymphknotenmetastasen ohne Primärtumor wurden im Zeitraum von 1991 bis 2013 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes behandelt. Alle Patienten erhielten eine CUP-Panendoskopie bestehend aus der Panendoskopie selbst sowie Biopsien aus evtl. dem Nasenrachenraum und dem Zungengrund. Anschließend wurde bei 77% der Patienten eine Neck dissection durchgeführt.

Histologisch wurden überwiegend Plattenepithelkarzinome gesichert. Der Lymphknotenbefall wurde bei 44% der Patienten analog N2b, bei weiteren 5% als N2c und bei weiteren 25% als N3 klassifiziert. 10% der Patienten waren primär fernmetastasiert. Hier ist von einem prognostisch ungünstigen Krankengut auszugehen.

Alle Patienten wurden einer Strahlentherapie oder simultanen Radiochemotherapie (26%) unterzogen. Das Zielvolumen umfasste bei 83% der Patienten den Pharynxschlauch und die beidseitigen zervikalen Lymphabflußstationen, bei weiteren 15% wurde ausschließlich die befallene Halsseite behandelt. Bei den verbleibenden 2% wurden bei Verdacht auf primäres Bronchialkarzinom auch Teile des Mediastinums in das Zielvolumen eingeschlossen. Überwiegend wurden Gesamtdosen zwischen 50 und 70 Gy in konventioneller Fraktionierung angewandt.

**Ergebnisse:** Nach einem medianen Follow-up von 3,5 Jahren betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 30%. Lokalrezidive traten bei 25% und Fernmetastasen im Verlauf bei 26% der Patienten auf. Zu höhergradigen Spättoxizitäten (Grad 3-4) kam es bei 12% der Patienten. Für die Ausdehnung der

Lymphknotenmetastasen sowie für die Lokalrezidive und Fernmetastasen im Verlauf zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf das Überleben. Auch die Operation zeigte eine klare Signifikanz auf das Überleben, bei jedoch starker Selektion. Ferner ergaben sich vergleichbare Überlebensraten für ein reduziertes Bestrahlungsvolumen.

Die multivariate Analyse ergab die primäre N-Klassifikation als wichtigsten unabhängigen prognostischen Faktor, weitere mit geringerer Bedeutung waren der Karnofsky-Index, das regionale Tumorverhalten, die Fernmetastasierung im Verlauf und das Alter.

**Schlussfolgerung:** Es zeigten sich insgesamt akzeptable Behandlungsergebnisse der Radio-/Radiochemotherapie, möglicherweise beeinflusst durch die ungünstigen Ausgangsbefunde.

Es ließen sich wichtige prognostische Faktoren finden. Für eine eindeutige Definition der Standardtherapie ist jedoch weiter eine größere, randomisierte Studien notwendig.



## 2 Einleitung

### 2.1 Einführung in die Thematik

Bei etwa 3-5% [50] aller Krebspatienten lässt sich trotz ausgiebiger Diagnostik kein Primärtumor finden, dies führt zur Diagnose „Cancer of Unknown Primary“, kurz CUP-Syndrom.

Als Untergruppe, mit jedoch deutlich besserer Prognose, zeigen sich Metastasen der zervikalen Lymphknoten ohne Primärtumor, im weiteren als HNCUP (*head and neck cancer of unknown primary*) bezeichnet, bei 1,5-3% [22][53] aller Kopf-Hals-Tumor-Patienten. Eine weitere oft verwendete Bezeichnungen ist *metastatic cervical cancer of unknown primary* (MCCUP).

Der HNCUP präsentiert sich histologisch im überwiegenden Anteil als Plattenepithelkarzinom 66-77%, gefolgt von undifferenzierten (14-22%) und Adenokarzinomen (13%) [6][31]. Selten finden sich weitere Histologien wie Melanome, Schilddrüsenkarzinome oder neuroendokrine Tumore [45].

Die Lymphknotenmetastasen sind meist in den oberen zwei Dritteln des Halses lokalisiert (Level I-II-III) und lassen sich vor allem auf Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches zurückführen [14][45]. Metastasen im hinteren Halsdrittel (Level IV-V) sprechen dagegen für einen subklavikulär gelegenen Primärtumor, meist ein Adenokarzinom [29]. Der Lymphknotenbefall tritt in der Regel einseitig auf, in ca. 10% der Fälle sind jedoch beide Seiten betroffen [53].

Die Existenz eines Primärtumors wird allgemein angenommen, doch ist der Primärtumor entweder zu klein um detektiert zu werden, oder er hat sich schon zurückgebildet. Auch im Verlauf lässt sich nur bei 0% [9] bis maximal 22% [28] der Patienten ein Primärtumor finden.

Eine Kombinationstherapie aus einer Neck dissektion mit darauf folgender Radiotherapie stellt die häufigste Behandlungsform dar. Das Therapieziel ist dabei neben der Behandlung der Metastasen auch die Elimination eines potentiellen Primärtumors. Ein Einschluss des Pharynxschlauches in das Zielvolumen erbringt dabei akzeptable Ergebnisse, steht aber bei Zunahme der therapieinduzierten Morbidität zur Diskussion [17][22][63].

In den letzten Jahren erfolgte ein vermehrter Einsatz einer zusätzlichen simultanen Chemotherapie, die sich vor allem auf Ergebnisse aus Studien mit bekannten Kopf-Hals-Tumoren stützt.

Auch wenn sich mit der heute angewandten Diagnostik und Therapie meist gute Behandlungsergebnisse erzielen lassen, lässt sich weiterhin bedingt durch die niedrige Inzidenz der Erkrankung und fehlenden prospektiven Studien keine sichere Standardtherapie definieren.

## 2.2 Zielsetzung der Arbeit

Da eine optimale Standardtherapie für Patienten mit HNCUP bisher noch nicht entwickelt werden konnte, war das Ziel dieser Arbeit, in einem Kollektiv von 81 Patienten den Behandlungserfolg im Bezug auf das Überleben und die Tumorkontrolle zu untersuchen, mit einem besonderem Augenmerk auf die unterschiedlichen Therapiestrategien und Prognosefaktoren. Zu diesen ausgewählten Faktoren gehören **Alter, Allgemeinzustand, Histologie, Grading, Gesamtstrahlendosis, Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung**. Weiterhin im Fokus waren die Behandlung mittels Radiochemotherapie, der Einfluss von im Verlauf diagnostizierten Primärtumoren und vor allem das optimale Zielvolumen. Zu Letztgenanntem sollte eine randomisierte EORTC-Studie (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) Klarheit bringen, die aber wegen mangelnder Probandenzahl abgebrochen werden musste. Daher sollte in dieser Arbeit auch der Fragestellung des optimalen Planungszielvolumens (PTV) nachgegangen werden. Darüber hinaus stellt diese retrospektive Analyse eine Qualitätskontrolle der erfolgten Behandlung dar.

### **3 Überblick über verwendete Klassifikationen, Klinik, Diagnostik und Therapie**

#### **3.1 Halslymphknotenklassifikation und Lage der Lymphknotenmetastasen**

Von den ca. 800 Lymphknoten des Körpers befinden sich etwa 300 in der Kopf-Hals-Region [62]. Diese lassen sich grob in einen oberflächlichen und einen tiefen Anteil aufteilen. Die Lymphdrainage erfolgt dabei über relativ konstante und damit vorhersagbare Bahnen. Dies bildet die Grundlage der historisch verschiedenen Einteilungen der Lymphabflusswege, beginnend mit der 1932 von Rouvière ausgearbeiteten Nomenklatur der Lymphknoten [54]. 1972 erarbeitete Lindenberg eine klinisch wertvollere Klassifikation, in der er 9 Halslymphknotengruppen durch die Untersuchung der Metastasierungsfrequenz und -richtung im Bereich der oberen Luft- und Speiseröhre von 2044 Patienten unterschied [39]. Im Laufe der folgenden Jahre vereinfachten New Yorker Chirurgen des Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers die von Lindenberg vorgenommene Klassifikation weiter und unterschieden fünf Regionen (Level) [57]. Hierauf basierend entstand die heute meist verwendete Einteilung der American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery in 6 Regionen (Einteilung in Level I-VI nach Robbins) [52].

- Level I: submandibuläre und submentale Lymphknoten
- Level II: kranijuguläre Lymphknoten
- Level III: mediojuguläre Lymphknoten
- Level IV: kaudojuguläre Lymphknoten
- Level V: Lymphknoten des posterioren Dreiecks
- Level VI: Lymphknoten des anterioren Kompartments

Von dieser Klassifikation nicht erfasst werden retroaurikuläre, subokzipitale, parotideale und retropharyngeale Lymphknoten.

Zervikale Metastasen unbekannten Ursprungs finden sich überwiegend in den Lymphknotenlevel II und III, während eine Beteiligung der Level I, IV und V weitaus seltener ist [55].

Durch die Lokalisation der Metastase lassen sich gewisse Rückschlüsse auf den möglichen

Primärtumor ziehen. Neben der möglichen Detektion des Primärtumors beeinflussen diese Rückschlüsse die Ausdehnung des Zielvolumens der Strahlentherapie, die sich an der wahrscheinlichen Lage eines Primarius orientiert [55].

In Level I-II lassen sich häufig Metastasen von Karzinomen des Mundraums und der Lippe finden. Im Level II-IV sind eher Metastasen aus Oropharynx, Hypopharynx und Larynx. Laryngealen Ursprungs sind ebenfalls häufig Metastasen in Level VI.

In Level IV und in der Fossa supraclavicularis hingegen sind etwa 50% der Metastasen subclaviculären Ursprungs, wie Karzinome der Lunge, der Brust und des Gastrointestinaltrakts.

Nasopharyngeale oder kutane Metastasen finden sich häufig in Level V. Kutane Metastasen können sich außerdem als Metastasen der Speicheldrüsen oder der Parotislymphknoten manifestieren.

Ein beidseitiger Lymphknotenbefall deutet auf den Nasopharynx, die Zungenbasis, den Hypopharynx und alle Strukturen nahe der Mittellinie als Lokalisation des Primarius hin.

[64][68]

## **3.2 TNM- und R-Klassifikation**

### **3.2.1 T- Klassifikation**

Nach der Definition des HNCUP kann ein Primärtumor nicht ausgemacht und damit ein T-Stadium nicht definiert werden.

### **3.2.2 N-Klassifikation**

Die N-Klassifikation erfolgte nach der Definition der UICC (Union for International Cancer Control) für alle Kopf-Hals-Bezirke (Nasopharynx und Schilddrüse ausgenommen) [3]:

N x: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N 0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen

N 1: Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten  $\leq 3$  cm

N 2: Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten  $> 3$  cm bis 6 cm oder in multiplen ipsilateralen Lymphknoten  $\leq 6$  cm oder in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten  $\leq 6$  cm

N2a: Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten  $> 3$  bis 6 cm

N2b: Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten  $\leq 6$  cm

N2c: Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten  $\leq 6$  cm

N3: Metastase(n) in Lymphknoten  $> 6$  cm

*Anmerkung: In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral.*

### **3.2.3 M-Klassifikation**

M0: Keinen Anhalt für Fernmetastasen

M1: Fernmetastasen

[33]

### **3.2.4 Residualtumor-Klassifikation**

Die Residualtumor-Klassifikation R beschreibt einen ggf. nach der Operation verbliebenen Residual- oder Resttumor.

R x: Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden

R 0: Kein Residualtumor

R 1: Mikroskopischer Residualtumor

R 2: Makroskopischer Residualtumor

[33]

## **3.3 Grading**

Das Karzinom kann je nach Ausprägung seiner Differenzierung in verschiedene Grade eingeteilt werden.

Gx: Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

G1: Gut differenziert

G2: Mäßig differenziert

G3: Schlecht differenziert

G4: Undifferenziert

[33]

### 3.4 Klassifikation der Neck dissection

Die Neck dissection war seit dem ersten dokumentierten Fall im Jahre 1888 durch Jawdyski einem starken Wandel unterworfen. Lange Zeit galt die radikale Neck dissection, wie sie 1905 von George W. Crile beschrieben wurde, als Standardtherapie. Hierbei werden die ipsilateralen Level I-V ausgeräumt, sowie die V. jugularis interna, der M. sternocleidomastoideus und der N. accessorius reseziert. Seit Mitte des letzten Jahrhunderts versuchte man zunehmend, nicht-lymphatische Strukturen zu schonen, um die postoperative Morbidität zu senken. Zunächst begann man mit der „funktionellen Neck dissection“ und schonte damit mindestens eine extralymphatische Struktur, die im radikalen Verfahren reseziert wurde. Mit der heute als „selektive Neck dissection“ bezeichneten Operation versuchte man weiter, sich auf befallene Lymphknotengebiete zu konzentrieren. Dieses Verfahren setzt die Kenntnis von besonders häufig befallenen Lymphknotenregionen in Abhängigkeit der Primärtumorlokalisation voraus. [65]

- **Radikale Neck dissection (RND):** Eine radikale Neck dissection bedeutet die Ausräumung aller Halslymphknoten der Level I-V. Der N. accessorius, die V. jugularis interna und der M. sternocleidomastoideus werden ebenso entfernt.  
Dagegen belassen werden die subokzipitalen und retropharyngealen Lymphknoten, Wangenlymphknoten, Lymphknoten des vorderen Kompartments sowie die periparotidealen Lymphknoten mit Ausnahme der infraparotideal lokalisierten Lymphknoten im hinteren Anteil des submandibulären Dreiecks.
- **Erweiterte radikale Neck dissection (ERND):** Eine erweiterte radikale Neck dissection bezeichnet die zusätzlich zu Level I-V durchgeführte Resektion einer oder mehrerer Lymphknotengruppen und/oder die zusätzliche Resektion nicht-lymphatischer Strukturen, wie des N. hypoglossus, N. vagus, der A. carotis oder der paravertebralen Muskulatur.
- **Modifiziert-radikale Neck dissection (MRND):** Bei der modifiziert-radikalen Neck dissection werden die gleichen Lymphknotenregionen wie bei der radikalen Neck dissection reseziert. Jedoch verbleiben, je nach Verfahren, ein oder mehrere nichtlymphatische Strukturen.
- **Selektive Neck dissection (SND):** Eine selektive Neck dissection beschreibt die Entfernung einzelner oder mehrerer Lymphknotenregionen. Jedoch bleibt hier mindestens einer der bei der radikalen Neck dissection ansonsten ausgeräumten Level erhalten.

[69]

Welche Form der Neck dissection im Falle des HNCUP durchgeführt wird, ist eine Einzelfallentscheidung und hängt vom sonografisch bzw. im CT bestimmten Ausmaß des Lymphknotenbefalls ab. Da meist nicht alle Lymphknotenregionen gleichzeitig einem hohen Risiko ausgesetzt sind, wird heute in der Mehrzahl eine selektive Neck dissection durchgeführt. Die Neck dissection weist nur eine geringe Rate an postoperativen Komplikationen auf und ist darüber hinaus kostengünstiger als die Radiotherapie [63] ohne diese zu ersetzen.

Die Indikation zur Neck dissection der Gegenseite sollte befundabhängig und streng gestellt werden. Bei Befall der Lymphknotenregionen I-III ist diese häufig indiziert. Bei Befall der Regionen IV-V wird aufgrund der sehr schlechten Prognose die Indikation uneinheitlich gestellt. [45]

### **3.5 Klassifikation der Nebenwirkungen der Strahlentherapie**

Die Erhebung der Früh- und Spättoxizitäten erfolgte anhand der von der RTOG [13] (Radiation Therapy Oncology Group) definierten Kriterien (Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria; Criteria of Late Effects). Zu den akuten Nebenwirkungen gehören alle innerhalb von 90 Tagen aufgetretenen Symptome, später aufgetretene werden den Spättoxizitäten zugerechnet. Hierbei gilt der aufsteigende Schweregrad von 1=leicht, 2=mittel, 3=schwer, bis 4=lebensbedrohlich und 5=verstorben.

#### **Frühtoxizität:**

Haut:

- 1 : geringes Erythem, Epilation, trockene Desquamation, reduzierte Schweißsekretion
- 2 : mäßiges Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliolyse (<50%), moderates Ödem
- 3 : ausgeprägtes Erythem, konfluierende feuchte Epitheliolyse (>50%), starkes Ödem
- 4 : tiefe Ulzera, Hämorrhagie oder Nekrose

Schleimhaut:

- 1: geringes Erythem, Beläge oder geringe Schmerzen; keine Analgetika notwendig
- 2: schmerzhaftes fleckiges Mukositis, blutige Beläge; milde Analgetika notwendig
- 3: konfluierende fibrinöse Mukositis, starke Schmerzen; starke Analgetika notwendig
- 4: tiefe Ulzera, Hämorrhagie; PEG/parenterale Ernährung

Speicheldrüsen:

- 1: geringe Mundtrockenheit, zäher Speichel, Geschmacksstörung; normale Kost
- 2: mäßige bis komplette Mundtrockenheit, sehr zäher Speichel, deutliche Geschmacksstörung
- 3: nicht definiert
- 4: akute Nekrose, tiefe Ulzera; PEG/parenterale Ernährung

Ösophagus/Dysphagie:

- 1: leichte Dysphagie oder geringes Erythem, schmerzlose Erosionen
- 2: mässige Dyspagie, schmerzhaftes Erytheme, Ödem oder Erosionen
- 3: starke Dysphagie mit Dehydratation oder Gewichtsverlust >15%, flüssige Nahrung, Analgetika nötig
- 4: Ulzeration, Fistel, Verschluss, Perforation; PEG/parenterale Ernährung

**Spättoxizität:**

Haut:

- 1: leichte Atrophie, Pigmentierung, teilweiser Haarverlust
- 2: fleckförmige Atrophie, mäßige Teleangiektasien, kompletter Haarverlust
- 3: starke Atrophie, starke Teleangiektasien
- 4: Ulzeration

Subkutanes Gewebe:

- 1: milde Fibrose und Verlust des subkutanen Fettgewebes
- 2: moderate Fibrose und <10% lineare Feldkontraktur
- 3: schwere Fibrose, Verlust des subkutanen Bindegewebes, >10% lineare Feldkontraktur
- 4: Nekrose

Speicheldrüsen:

- 1: leichte Mundtrockenheit, gutes Ansprechen auf Stimulation
- 2: moderate Mundtrockenheit, schlechtes Ansprechen auf Stimulation
- 3: komplette Mundtrockenheit, kein Ansprechen auf Stimulation
- 4: Fibrose



## **3.6 Klinik**

Vorstellung in der Klinik wird der Patient meist aufgrund einer selbst getasteten, nicht schmerzhaften Schwellung im Halsbereich. Ein zusätzlich bestehendes Lymphödem kann zur Schwellung der lateralen Pharynxwand und/oder Tonsillenregion führen. In nur geringer Anzahl klagen die Patienten initial über Schmerzen, Schluckbeschwerden oder leiden unter einem Gewichtsverlust. Zusätzliche Symptome wie Heiserkeit oder Schluckbeschwerden können auf die mögliche Primärtumorlokalisation wie die Stimmbänder bzw. Oro-, Hypopharynx oder Supraglottis hinweisen [55][64]. Die weitere Diagnostik wird von HNO-Ärzten und Radioonkologen gemeinsam durchgeführt, die Befunde werden interdisziplinär besprochen.

## **3.7 Diagnostik**

### **3.7.1 Übersicht**

1. Anamnese, klinische Untersuchung mit Beurteilung der oberen Luft- u. Speisewege, Blutuntersuchung (v.a. Leukämie abklären)
  2. Bildgebendes Staging: Halssonografie, CT und/oder MRT des Kopf-Hals-Bereichs, CT-Thorax (mindestens Röntgen-Thorax), PET-CT im Idealfall
  3. Sog. CUP- Panendoskopie, die Biopsien von Nasenrachenraum und Zungengrund bds. sowie die beidseitige Tonsillektomie umfasst, meistens im Zweiteingriff Neck dissection. Histologische Aufarbeitung mit Immunhistochemie
  4. Ggf. molekulare Diagnostik: HPV, EBV
- [45][64]

### **3.7.2 Klinische Untersuchung**

Es erfolgen eine körperliche Untersuchung, Spiegeluntersuchung und Inspektion und Palpation des Halses und aller peripheren Lymphknotenstationen [45].

### 3.7.3 Bildgebung

Eine Bildgebung hat das Ziel, das Vorhandensein einer oder mehrerer Lymphome zu sichern, die Größe der Lymphknotenmetastase zu bestimmen, einen möglichen Primarius zu finden und Fernmetastasen zu detektieren. Dabei sollte die Bildgebung immer vor einer invasiven Diagnostik oder Tonsillektomie erfolgen, um nicht durch das Gewebstrauma falsch positive Befunde zu generieren [64].

Mittels der Halssonografie werden die Lymphknotenstationen der Kopf-Hals-Region untersucht. Anhand der Größe und der Binnenstruktur ist es möglich, mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit einen Befall zu diagnostizieren [72]. In einer kleiner Gruppe an Patienten konnten Fakhry et al. [18] unlängst zeigen, dass sich auch die Detektionsrate von Primärtumoren durch den Einsatz der Sonographie steigern lässt.

Zum weitergehenden radiologischen Staging wird ein kontrastmittelgestütztes CT und/oder MRT der Kopf-Hals-Region von der Schädelbasis bis zur Klavikula durchgeführt. Zusätzlich wird meist ein CT-Thorax, jedoch mindestens ein Röntgen-Thorax durchgeführt. Die Becken- und Bauchregion wird mittels Ultraschall oder CT untersucht. [45]

Ein CT-Thorax ist besonders zur Befundung des Mediastinums und des Lungenparenchyms geeignet und bei Fällen mit höherem Risiko, wie tief sitzenden Metastasen (Level IV-V), N3-Status, beidseitigem Lymphknotenbefall oder bei vermutetem Lungenkarzinom als Primärtumor, indiziert [37][64]. Jedoch zeigt das CT-Thorax eine relativ niedrige Sensitivität (73%) und Spezifität (80%) für die Detektion von Metastasen [7]. Es konnte eine Überlegenheit der FDG-PET gegenüber dem CT-Thorax zur Detektion von Metastasen gezeigt werden, die höchste Sensitivität gelang jedoch mit der Kombination beider Verfahren [56][70]. Ein Vergleich zwischen FDG-PET/CT und einem 3.0 Tesla Ganzkörper-MRT erbrachte hierzu gleich gute Ergebnisse [46]. Eine Kombination dieser Verfahren führte zu keinem zusätzlichen Gewinn [46].

Bei Adenokarzinomen und undifferenzierten Karzinomen sollte neben der Untersuchung von Schild - und Speicheldrüse, eine Abklärung der Brust, der Prostata, des Magen-Darm-Trakts und aller anderen Beckenorgane erfolgen [45].

### **3.7.4 Endoskopie und Biopsie**

Weitergehend erfolgt eine in Narkose durchgeführte Panendoskopie mit multiplen Probeexzisionen. Sie beinhaltet die Inspektion der Mundhöhle und des gesamten Pharynx, eine direkte Laryngoskopie, eine starre oder flexible Ösophago- und Tracheo-Bronchoskopie [59]. Es konnte ein Erfolg von knapp 30% für das Auffinden eines Primärtumors mittels Panendoskopie, bei bis dahin unauffälliger Routinediagnostik, gezeigt werden [10]. Wenn auch hier kein Primärtumor auszumachen ist, wird die zusätzliche Probeentnahme aus Nasopharynx und Zungengrund beidseits mit beidseitiger Tonsillektomie empfohlen [45]. In einer Studie mit 236 Patienten konnte gezeigt werden, dass der okkulte Primärtumor bei Patienten mit Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms zu fast 90% im Bereich der Zungenbasis oder Tonsillarregion zu finden war [10]. Die in Folge zu empfehlende bilaterale Tonsillektomie zeigt eine zusätzliche Detektionsrate für einen Primarius von 18 - 44,6% [64].

Bei einem auffälligen Befund in der Bildgebung der Lunge ist außerdem eine Bronchoskopie indiziert [64].

Das mittels Biopsie des betroffenen Lymphknotens gewonnene Gewebe wird immunhistochemisch aufgearbeitet. Gegebenenfalls wird das Gewebe mittels Elektronenmikroskop untersucht und eine molekulare Diagnostik durchgeführt. [45]

### **3.7.5 Immunhistochemie**

Der Einsatz von gegen einzelne Bestandteile des Karzinoms gerichteten Antikörpern kann helfen, die Histologie der Metastasen und die wahrscheinlichste Primärtumorlokalisation zu bestimmen. Dabei sollte die Immunhistologie zusammen mit morphologischen Charakteristika und dem klinischen Erscheinungsbild bewertet werden. Die Zahl an eingesetzten Antikörpern ist vom Typ und der Größe der eingesendeten Probe abhängig. Für Plattenepithelkarzinome konnte gezeigt werden, dass p16, CK10, CK19 und pRb in Verbindung mit der Histologie, Klinik und Bildgebung zur Lokalisierung des Primärtumors nützlich sein können [48]. Für Adenokarzinome gibt es relativ spezifische Tumormarker, die helfen können den Primärfokus auszumachen (Tabelle 1). Auch für seltene Tumortypen gibts es zur Charakterisierung, wie in Tabelle 1 aufgeführt, eine Reihe von Markern. [64]

**Tabelle 1: Wichtige immunhistologische Marker im Überblick  
[64]**

Karzinom:	Cytokeratin
Lymphom:	CLA, ALK1, CD30, CD43
Melanom:	S100, HMB45, Melan-A
Sarkom:	Vimentin, Aktin, Desmin, MyoD1, Myogenin, S100, CD34, CD99
Plattenepithelkarzinom: keratinisierend nicht keratinisierend Oropharynx	CK5/6, p63 CK10 CK19 p16
Adenokarzinom: Prostata Lunge: Schilddrüse: Brust: Kolon: Pankreas/Gallenblase:	PSA, PAP TTF-1, CK7+/CK20- TTF-1, Thyroglobulin GCDFP-15, Mammaglobin, ER CDX2, CK20+/CK7- CDX2, CK7+/CK20+ oder CK7+/CK20-
Keimzelltumore:	PLAP, OCT4, AFP, HCG
Hepatozelluläres Karzinom:	Hepar 1, AFP
Nierenzellkarzinom:	RCC, CD10
Neuroendokrine Karzinome:	Chromogranin, Synaptophysin, PGP9.5

### 3.7.6 Tumormarker im Serum

Der Einsatz von Tumormarkern im Serum beschränkt sich auf wenige Indikationen. So können erhöhte AFP und beta-hCG-Spiegel auf einen Keimzelltumor hinweisen [45]. Im Falle eines Nasopharynxkarzinoms lässt sich zur Verlaufsdiagnostik das EBV-Capsid-Antigen (VCA) im Serum bestimmen, wobei für den im Folgekapitel erwähnten EBV-DNA-Nachweis eine höhere Sensitivität und Spezifität beschrieben ist [45][58].

### 3.7.7 Molekularpathologische Untersuchung

#### **Humanes Papillomavirus:**

In den letzten Jahren wurden Oropharynxkarzinome mit Assoziation zu Hochrisikotypen des humanen Papillomavirus als eigenständige, vom klassischen noxenbedingten Karzinom abzugrenzende, Tumorentität identifiziert. In Deutschland stellen sie momentan einen Anteil von 30-60% der Oropharynxkarzinome. Weltweit zeigt sich dabei eine starke Zunahme dieser HPV-assoziierten Kopf-Hals-Karzinome.

Im Rahmen des HNCUP sind Oropharynxkarzinome häufig anzutreffen, da diese zur frühen Metastasierung neigen und oft kleine Primärtumore mit submuköser Lage aufweisen. HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome gehen dabei überwiegend von den Tonsillen und dem Zungengrund aus. Dort läuft in den Krypten vermutlich eine ähnliche onkogene Transformation wie im Zervix- und Analbereich ab. Zu 85-90% lässt sich dabei im Oropharynx der HPV Typ 16 nachweisen, Typ 18 zu weniger als 5% und weitere Hochrisikotypen zu 5-10%.

Ein erster Hinweis auf ein HPV-assoziiertes Oropharynxkarzinom kann in etwa der Hälfte der Fälle eine Zystenbildung der Halslymphknotenmetastasen sein. Dagegen schließt eine ausgedehnte Verhornung eine HPV-Assoziation nahezu aus und erfordert primär keine HPV-Diagnostik. Im Falle einer nicht- oder nicht eindeutig verhornenden Differenzierung ist die HPV-Diagnostik zu 40-60% positiv. Dies lässt mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auf einen oropharyngealen Ursprung schließen und sollte eine Tonsillektomie und eine Biopsie des Zungengrundes nach sich ziehen[4][15][71]. Zur HPV-Diagnostik wird eine Kombination aus HPV-DNA-PCR und p16/Ki67-Nachweis empfohlen [35].

[44][63]

#### **Epstein-Barr-Virus:**

EBV steht in bekannter Verbindung zur Ätiologie des nasopharyngealen Karzinoms. Entsprechend deutet der EBV-Genom-Nachweis mittels PCR auf einen nasopharyngealen Ursprung hin. Der EBV-DNA-Nachweis im Plasma oder Serum stellt eine Möglichkeit zur Detektion, wie auch zur Überwachung nasopharyngealer Tumore dar. Es konnte eine Übereinstimmung der EBV-Genotypen von Plasmaproben und Primärtumor gezeigt werden, was auf den Primärtumor als Ursprungsort für die frei zirkulierende EBV-DNA hinweist [36]. Zudem konnte ein signifikant höherer Plasma-EBV-DNA-Wert bei Patienten mit Rezidiv nachgewiesen werden [36]. [64]

### 3.8 Therapie

Bei fehlender Identifikation eines Primärtumors kann ein HNCUP definiert und eine Therapie begonnen werden. Diese orientiert sich, bei weiterhin fehlender Standardtherapie, an der Behandlung von Kopf-Hals-Tumor-Patienten im fortgeschrittenen Stadium. Es bestehen dabei, je nach Krankheitsstadium und Zustand des Patienten, verschiedene Therapieansätze. [45]

Eine alleinige chirurgische Therapie wird üblicherweise bei Patienten im Frühstadium der Erkrankung (N1, N2a), ohne Hinweise in der Bildgebung auf eine extrakapsuläre Ausbreitung und ohne vorhergehende Eingriffe am Hals, durchgeführt [63]. Mehrere Studien konnten für diese alleinige ipsilaterale Neck dissection gute Ergebnisse in der regionalen Kontrolle zeigen [11][12][27][43][67]. Zwar bietet die adjuvante Strahlentherapie neben der Vernichtung residualer lokaler Tumorzellen den Vorteil der Mitbehandlung eines möglichen Primärtumors, doch ist das Risiko der Primärtumordiagnose im Verlauf eher gering, sodass die Neck dissection ein effektives und ökonomisches Verfahren darstellt [63]. Über die Indikation zu einer adjuvanten Strahlentherapie sollte in jedem Einzelfalle interdisziplinär diskutiert werden.

Ob im Frühstadium ebenfalls eine alleinige Strahlentherapie als Primärtherapie durchgeführt werden sollte, ist unsicher [55]. Mehrere Studien mit bekannten Kopf-Hals-Karzinomen konnten ein deutlich besseres Überleben für HPV-positive Patienten zeigen [19][41][51]. Als mögliche Ursache wird ein besseres Ansprechen der HPV-positiven Tumoren auf eine Bestrahlung diskutiert [21]. Einige Zentren sehen deshalb den Nachweis im Frühstadium, insbesondere bei Nichtrauchern, als Indikator für eine mögliche alleinige Bestrahlung oder Radiochemotherapie. In diesem Fall würde eine Neck dissection nur bei den Patienten erfolgen, die durch die Behandlung in keine vollständige klinische oder metabolische (PET) Remission gelangen. [44][63]

Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (N2b-N3 oder ECE) ist eine Kombinationstherapie aus Operation mit folgender Radio-/Radiochemotherapie als Mittel der Wahl allgemein anerkannt. So konnten unter anderem Wallace et al. [66] zeigen, dass Patienten hier von einer zusätzlich zur Bestrahlung durchgeführten Neck dissection profitieren. Bei ohnehin schlechter Prognose im fortgeschrittenen Stadium ist das Ausmaß der chirurgischen Resektion gegen die postoperative

Morbidität abzuwägen [45]. Im Falle einer primären Inoperabilität wird mit einer Strahlen- und Chemotherapie begonnen. Nachfolgend sollte die Möglichkeit der operativen Therapie erneut geprüft werden [55].

Eine Radiochemotherapie wird in den letzten Jahren vermehrt in Risikosituationen, wie R1-Resektion, knappem Resektionsrand und extrakapsulärem Wachstum, durchgeführt. Dabei stützt man sich vor allem auf Ergebnisse aus Studien mit bekannten Kopf-Hals-Tumoren. Einen gesicherten Stellenwert in der Therapie des HNCUP hat die Radiochemotherapie aber bisher nicht. [45][55]

## **4 Patientenkollektiv und Methoden**

### **4.1 Patientenauswahl und Datengewinnung**

Das ausgewählte Patientenkollektiv umfasste 81 konsekutive Patienten, die alle mit diagnostiziertem HNCUP im Zeitraum von Januar 1991 bis Juli 2013 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) behandelt wurden. Die Identifikation des Patientenkollektivs erfolgte über eine Suche in der lokalen Datenbank (MEDISTAR®) der genannten Klinik und einer anschließenden Akteneinsicht. Die Diagnose eines HNCUP verlangte das Vorliegen einer Metastase der Halslymphknoten vor Beginn einer Bestrahlung und eine fehlende Primärtumordiagnose trotz ausgiebiger Diagnostik. Ausgeschlossen wurden Patienten mit nebenbefundlichen Tumorleiden.

Zur Dokumentation der zu recherchierenden Patientendaten wurden zwei Standardprotokolle entwickelt. Das erste Protokoll (siehe Anhang Abbildung 12) diente zur Erfassung der Primärdaten. Jede erfolgte Nachkontrolle und auch jedes weitere Patientenereignis wurde in einem separaten Bogen erfasst (siehe Anhang Abbildung 13).

Für die Datenrecherche wurden folgende Quellen verwendet:

1. Lokale Datenbank (MEDISTAR®) u.a. mit digitalisierten Krankenakten
2. Krankenakten im Archiv des Klinikums
3. Klinikübergreifende Datenbank (SAP®)
4. Bei offenen Fragen z.B. bezüglich des Überlebens, einer Primärtumordiagnose oder aufgetretenen Nebenwirkungen wurden die behandelnden Hausärzte angeschrieben.
5. Bezüglich des Überlebens der Patienten wurden die Meldeämter kontaktiert.

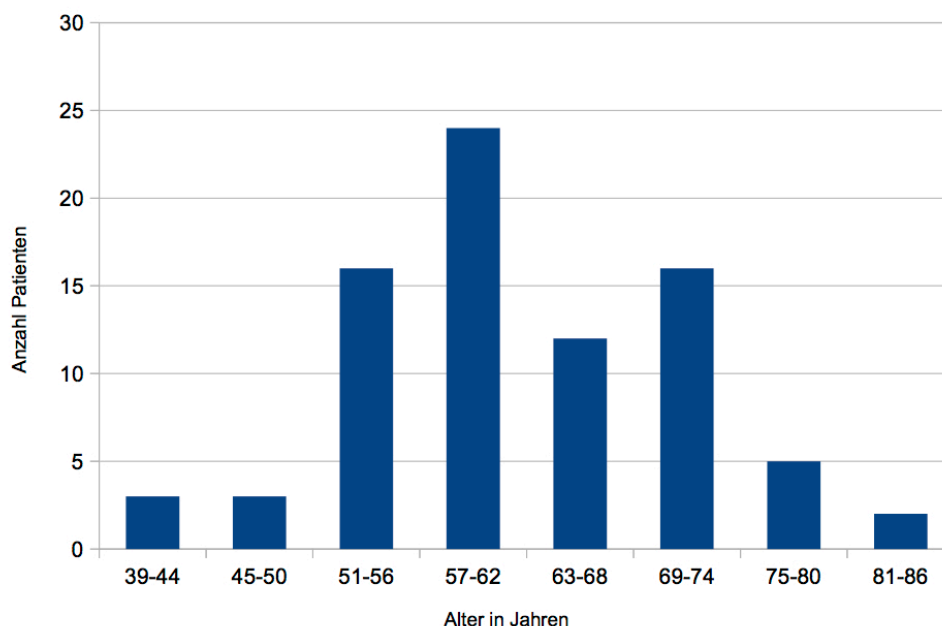
Durch diese Vielzahl an Informationsmöglichkeiten ließ sich ein weitgehend vollständiger Datensatz über das Patientenkollektiv, die Therapien und die Nachsorge erstellen.

### **4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung**

Das mediane Alter der Patienten betrug 61,3 Jahre, der jüngste Patient war 39, der älteste 86 Jahre alt. Von den untersuchten Patienten waren 76,5% (n=62) männlichen und 23,4% (n=19) weiblichen Geschlechts. In Abbildung 1 ist die Altersverteilung im Patientenkollektiv grafisch dargestellt.



**Abbildung 1: Altersverteilung**



### 4.3 Karnofsky-Index

Zur Bewertung des Patientenzustandes vor Therapiebeginn wurde der Karnofsky-Index verwendet.

**Tabelle 2: Karnofsky-Index**

100	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, geringe Symptome
70	Selbstversorgung, normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, einige Hilfestellung nötig
50	Benötigt krankenschwägerische u. ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig
40	Bettlägerig, qualifizierte Hilfe benötigt
30	Schwerbehindert, Hospitalisation erforderlich
20	Schwer krank, intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10	Moribund, Krankheit schreitet schnell fort
0	Schwer krank, intensive medizinische Maßnahmen erforderlich

Der mediane Karnofsky-Index betrug 80, bei einem minimalen Wert von 60 und einem maximalen Wert von 100.

**Tabelle 3: Verteilung des Karnofsky-Index im Patientenkollektiv vor Therapie**

<b>Karnofsky-Index</b>	<b>Anzahl der Patienten (n)</b>	<b>in Prozent (%)</b>
100	4	4,9
90	22	27,2
80	32	39,5
70	20	24,7
60	3	3,7

#### **4.4 Risikofaktoren**

Als bekannte Risikofaktoren für Kopf-Hals-Tumoren wurden der Alkohol- und Nikotinabusus erhoben. Ein Alkoholabusus wurde von 37% (n=30) der Patienten angegeben, ein Nikotinabusus von 63,0% (n=51).

#### **4.5 Tumorstadium, Histologie, Grading**

Das Nodalstadium wurde bei allen untersuchten Patienten histopathologisch erfasst. Es fand sich ein pN1-Stadium bei 16,0% (n=13) der Patienten. Bei insgesamt 59,3% (n=48) der Patienten lag ein pN2-Stadium, davon bei 10,0% ein pN2a-Stadium, bei 44,4% ein pN2b-Stadium und bei 5,0% ein pN2c-Stadium vor. Die verbleibenden 24,7% (n=20) wiesen ein pN3-Stadium auf.

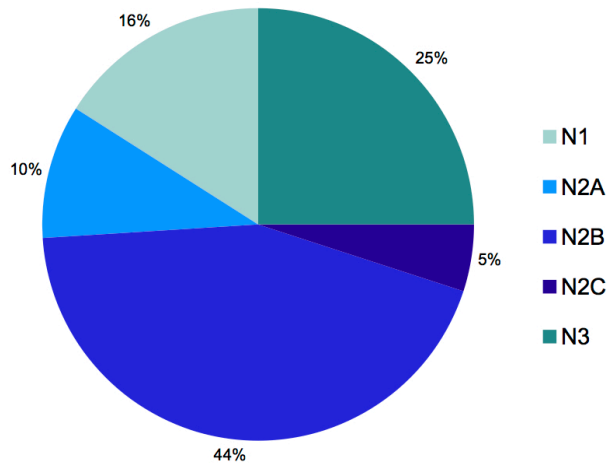
Bei 9,9% (n=8) der Patienten lagen bei Diagnosestellung Fernmetastasen vor.

Bei 80,2% (n=65) der Patienten konnte in der Pathologie ein Plattenepithelkarzinom gesichert werden. Adenokarzinome waren mit 6,2% (n=5) genauso häufig wie undifferenzierte Karzinome (6,2%) vertreten. Groß- und kleinzellige Karzinome machten jeweils 3,7% (n=3) aus.

Eine gute Differenzierung (G1) zeigte sich nur bei 1,3% der Patienten (n=1), eine mässige Differenzierung (G2) bei 18,5% (n=15), eine schlechte Differenzierung (G3) bei 65,4%(n=53) und keine Differenzierung (G4) bei 2,5% (n=2) der Patienten. Eine nicht zu beurteilende Differenzierung (G9) lag bei 12,3% (n=10) der Fälle vor.

Bei nur 12 Patienten war eine extrakapsuläre Ausdehnung dokumentiert. Da diese Patienten vor allem aus den letzten Jahren stammen und deutlich höhere Zahlen in vergleichbaren Studien beschrieben sind, muss von einer unvollständigen Dokumentation ausgegangen werden. Infolgedessen wird eine Verwendung des Parameters ausgeschlossen.

**Abbildung 2: Verteilung des Nodalstatus**



## **4.6 Diagnostik**

Alle Studienpatienten wurden initial in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des UKS vorstellig, in welcher die Diagnostik und Diagnosestellung erfolgte. Die Diagnostik umfasste bei allen Patienten initial eine Sonografie der Halsorgane und eine Bildgebung von Kopf und Hals, Brust, Abdomen und Becken. Die CUP-Panendoskopie mit beidseitiger Tonsillektomie sowie Biopsien des Zungengrundes und des Nasopharynx wurde angeschlossen. Nach einer Lymphknotenbiopsie oder -exzision erfolgte die histopathologische Untersuchung im Institut für Pathologie des UKS.

## **4.7 Therapie**

### **4.7.1 Neck dissection**

Ebenfalls in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des UKS wurde bei 76,5% (n=62) der Patienten eine Neck dissection durchgeführt. Dabei erfolgte in der Mehrzahl eine radikale Neck dissection (59,7%, n=37), bei 11,3% (n=7) eine modifizierte radikale Neck dissection und bei 12,9% (n=8) eine funktionelle Neck dissection. Eine selektive Neck dissection wurde bei 16,1% (n=10) der operierten Patienten durchgeführt. Die chirurgische Therapie erfolgte bei

12,9% (n=8) der Patienten bilateral, bei 87,1% (n=54) unilateral. Dies entspricht der Weiterentwicklung der Operationsmethode über die Zeit: die radikale Neck dissection wurde überwiegend vor 2000 durchgeführt, während den weniger invasiven Methoden in den vergangenen 15 Jahren der Vorrang gegeben wurde.

Bei den anderen 23,5% (n=19) der untersuchten Patienten wurde nach der histopathologischen Diagnosestellung keine weitere Operation der Lymphabflusswege durchgeführt.

#### **4.7.2 Strahlentherapie**

Im Rahmen der interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgte die Einbindung der Patienten in die Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des UKS. Alle 81 untersuchten Patienten erhielten hier eine kurativ intendierte strahlentherapeutische Behandlung, die üblicherweise (mit Ausnahme einer simultanen Radiochemotherapie) ambulant durchgeführt wurde. In speziellen Situationen wie reduziertem Allgemeinzustand, Multimorbidität oder starken Nebenwirkungen der Therapie erfolgte eine stationäre Aufnahme zur unterstützenden Therapie.

##### **Bestrahlungstechnik**

Die Bestrahlungstechnik orientierte sich allgemein an der Bestrahlungstechnik für Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches.

Der Patient befand sich zur Bestrahlung in Rückenlage, mit seitlich angelegten Armen, wobei die Schultern möglichst weit fußwärts gezogen wurden, um nicht im seitlich auf den Hals gerichteten Strahlenfeld zu liegen. Eine individuell gefertigte Thermoplastmaske ermöglichte eine sichere Fixation des Kopfes und gewährleistete eine gute Reproduzierbarkeit.

Die Planung der Therapie erfolgte mittels eines Planungs-Computertomogramms in 3D-konformaler oder intensitätsmodulierter Technik. In dieser wurde auf Basis eines CT-Datensatzes, teilweise mit zusätzlicher Fusion von MRT- oder PET-Bildern, ein dreidimensionaler Bild-Datensatz erstellt. Hierin wurden das Zielvolumen und Risikorgane (Augen, N.opticus, Chiasma opticum, Speicheldrüsen, Rückenmark) Schicht für Schicht definiert. Dann konnte die Bestrahlungsgeometrie festgelegt und die Dosisverteilung optimiert werden.

Nach Erstellung des Bestrahlungsplans muss dieser präzise appliziert werden. Hierzu wurden (bis 2010) im Therapiesimulator, der die gleichen geometrischen Bedingungen wie das Therapiegerät bietet, die Bestrahlungsfelder lokalisiert und festgelegt. Um die Reproduzierbarkeit in der Therapie zu gewährleisten, wurden die Feldmitte, Feldgrenzen sowie Lagerungskreuze auf der Bestrahlungsmaske des Patienten markiert. Seit 2010 erfolgt eine virtuelle Simulation bei der CT-Untersuchung.

Bis 2009 wurde die Therapie des hier untersuchten Patientenkollektivs mittels irregulär konformaler Mehrfeldertechnik mit Photonen der Grenzenergie 6 MV durchgeführt. Dabei kamen laterale Gegenfelder zum Einsatz. Zur Schonung des Rückenmarks erfolgte eine Feldteilung ab 36-40 Gy, im dorsalen Feldanteil wurde mit Elektronen einer individuell adaptierten Energie aufgesättigt. Der untere Hals wurde durch ein separates anterior-posteriore Feld behandelt.

Ab November 2009 wurde vor allem mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) behandelt (insgesamt 16 Patienten). Dadurch ließ sich unter anderem bei einseitigem Lymphknotenbefall die kontralaterale Parotis schonen und so das Risiko einer ausgeprägten Xerostomie reduzieren. Auch die Schonung des Halsmarks wurde einfacher und sicherer.

### **Gesamtreferenzdosis**

In kurativer Intention wurde eine konventionelle Fraktionierung mit Einzeldosen von 1,8-2 Gy über 6-8 Wochen angestrebt.

Die geplante Gesamtreferenzdosis im Bereich der ehemals befallenen Lymphknotenregionen und der vermuteten Primärtumorlokalisation betrug 54-64 Gy, im adjuvanten Bereich 46-50 Gy. In bestimmten Risikosituationen (extrakapsuläres Wachstum, marginale Resektion, R1-Resektion, ausgedehnte Lymphangiosis carcinomatosa) wurde lokal kleinvolumig auf 66-70 Gy aufgesättigt. Die mediane Gesamtreferenzdosis betrug 60 Gy, bei minimal 22 Gy bis maximal 72 Gy.

Bei drei Patienten wurde in palliativer Intention eine Gesamtreferenzdosis von 30-44 Gy appliziert.

Zwei weitere Patienten brachen die Behandlung aufgrund akuter Nebenwirkungen bei 32 und 47 Gy ab.

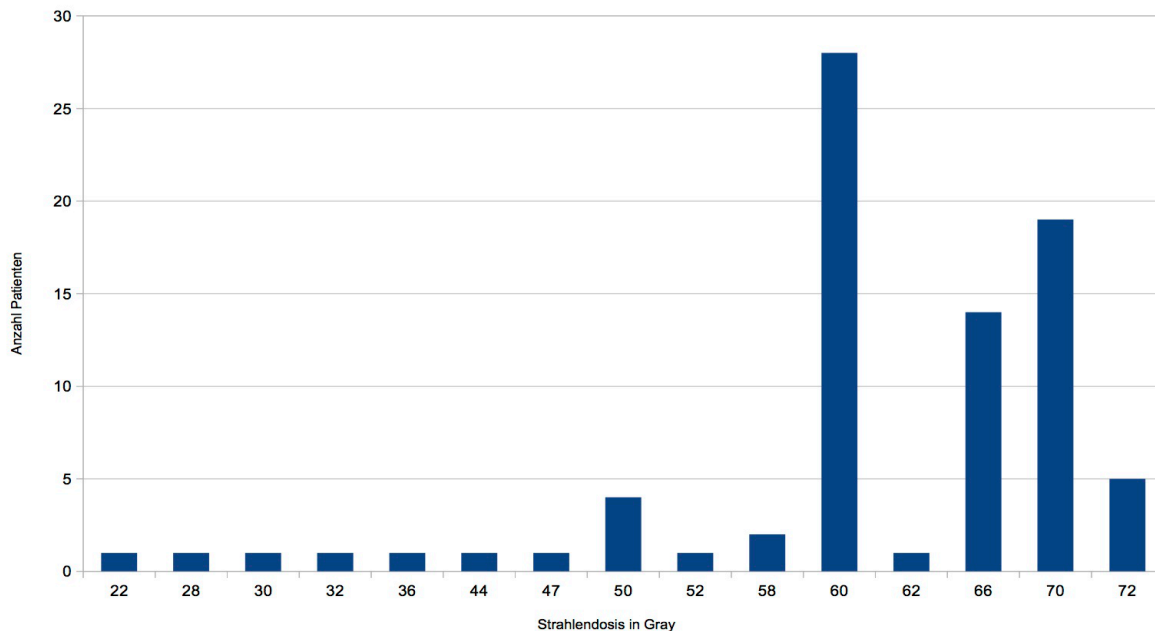
Ein Patient in schlechtem Allgemeinzustand verstarb frühzeitig bei einer erreichten Strahlendosis von 22 Gy ohne aufgetretene strahlentherapeutische Nebenwirkungen.

Bei einem Patient blieb die Ursache des Therapieabbruchs bei 28 Gy ohne aufgetretene

Strahlentoxizitäten unklar.

Die Verteilung der Gesamtdosen im Patientenkollektiv ist im folgenden Diagramm dargestellt:

**Abbildung 3: Verteilung der Gesamtdosen**



### **Zielvolumen**

Bei 83% (n=67) dieser Patienten wurde ein umfassendes Bestrahlungsfeld gewählt und damit die Bestrahlung der beidseitigen zervikalen Lymphabflusswege und aller Pharynxetagen durchgeführt (siehe Abbildung 4). Ein Einschluss der Mundhöhle wurde nur in Ausnahmefällen bei Befall von submandibulären Lymphknoten durchgeführt, um die schmerzhafteste Toxizität im Sinne einer oralen Mucositis zu begrenzen. Auch der Larynx wurde aufgrund der sehr unwahrscheinlichen Lokalisation für einen Primärtumor und der zu erwartenden Toxizität nicht eingeschlossen.

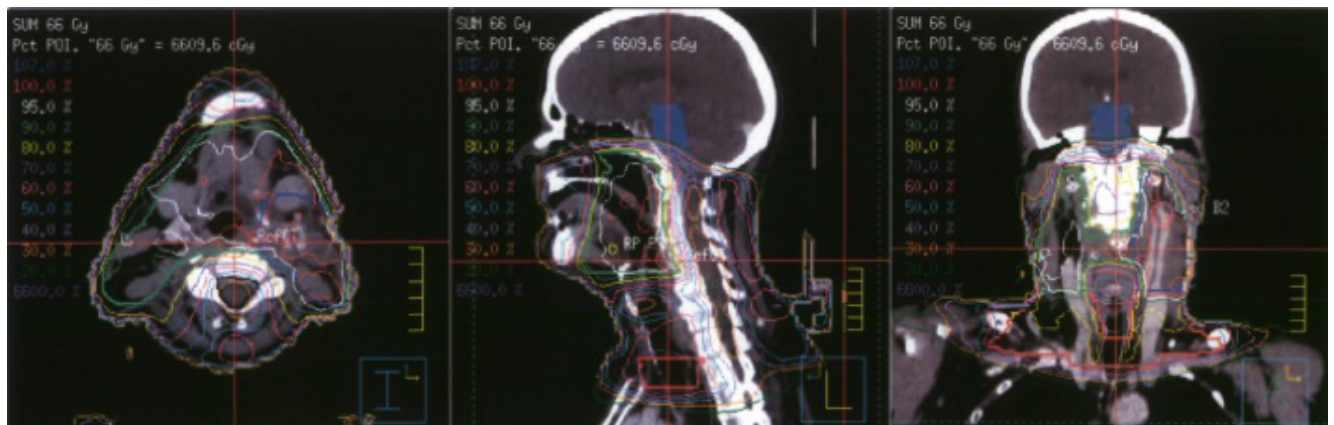
Ein solches relativ großzügig gewähltes Bestrahlungsfeld wird in kurativer Intention gewählt, um ein mögliches kleines, eher submukös gelegenes Karzinom des Pharynx, welches klinisch wie auch in der Bildgebung schwer zu diagnostizieren ist unter bewusster Inkaufnahme der Bestrahlung möglicherweise nicht befallener Areale zu therapieren.

Bei 15% (n=12) der Patienten erfolgte eine Bestrahlung der einseitigen zervikalen Lymphabflusswege (siehe Abbildung 5). Hierbei werden in das Zielvolumen der ipsilaterale Lymphabfluss Level II-V, sowie notwendigerweise der jeweils ipsilaterale Teil der

Tonsillenloge, des Zungengrunds, des Pharynxschlauchs und des Sinus piriformis eingeschlossen. Gewählt wurden diese Zielvolumina zur Reduktion der strahlentherapeutischen Toxizität bei Patienten im Frühstadium oder in der palliativen Therapie oder mit tiefzervikalen Metastasen.

In zwei Fällen wurde das Mediastinum bei vermuteter mediastinaler Metastasierung bzw. einer gewissen Wahrscheinlichkeit eines bronchialen Primärtumors zusätzlich zum einseitigen Bestrahlungsfeld eingeschlossen (siehe Abbildung 6).

**Abbildung 4: Standardtechnik: Konformale 3D-Planung zu Bestrahlung des Halses bilateral, Pharynxschlauch in das Zielvolumen inkludiert (COMP-RT): Dosisverteilung in 3 Ebenen**  
Quelle: Prof. Dr. M. Niewald



**Abbildung 5: Standardtechnik: Konformale unilaterale 3D-Planung zur Bestrahlung der befallenen Halsseite: Dosisverteilung in 3 Ebenen**  
Quelle: Prof. Dr. M. Niewald





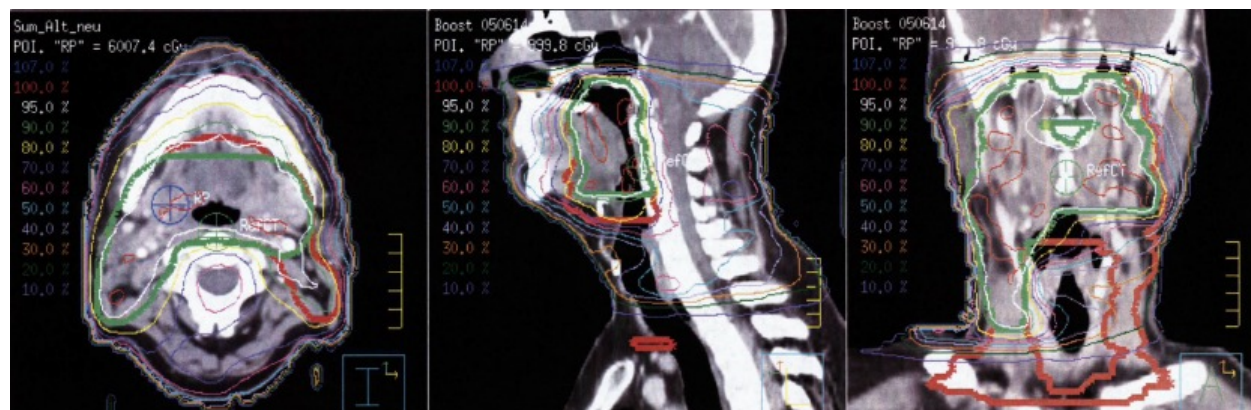
**Abbildung 6: Standardtechnik: Konformale unilaterale 3D-Planung zur Bestrahlung der betroffenen Halsseite und des Mediastinums: Dosisverteilung in 3 Ebenen**

Quelle: Prof. Dr. M. Niewald



**Abbildung 7: Intensitätsmodulierte Strahlentherapie des Pharynxschlauchs und der beidseitigen cervicalen Lymphknotenstationen: Dosisverteilung in 3 Ebenen**

Quelle: Prof. Dr. M. Niewald



#### 4.7.3 Chemotherapie/Targeted Therapy

Die Entscheidung, zusätzlich eine Chemotherapie durchzuführen, wurde hauptsächlich vom klinischen bzw. pathohistologischen Ausmaß des Lymphknotenbefalls bzw. des Resektionserfolgs abhängig gemacht. Eine simultane Radiochemotherapie erfolgte bei 27,2% (n=22) der Patienten. Die dabei am häufigsten verwendete Substanzkombination war 5-Fluoruracil (600mg/m<sup>2</sup> Tage 1-5 und 29-33 per Infusion) plus Cisplatin (20mg/m<sup>2</sup> Tage 1-5 und 29-33 per Infusion) jeweils unter adäquater antiemetischer Begleitbehandlung (11 Patienten). Fünf Patienten erhielten ausschließlich Cisplatin. Bei Kontraindikationen für ein Platinderivat wurde in zwei Fällen Cetuximab verwendet.



#### **4.7.4 Kombinationstherapien**

Eine Kombinationstherapie aus Neck dissection und anschließender Bestrahlung wurde bei 76,5% (n=62) der Patienten durchgeführt. Bei 15 dieser Patienten kam zusätzlich eine Chemotherapie zur Anwendung. In sieben Fällen wurde nach alleiniger histologischer Sicherung eine Radiochemotherapie appliziert. Die übrigen 12 Patienten erhielten ausschließlich eine Bestrahlung.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Im Rahmen der Bestrahlung des Kopf-Hals-Bereiches sind Nebenwirkungen im Bereich der Haut bzw. Subcutis, der Schleimhäute und der Speicheldrüsen zu erwarten. Aufgetretene Toxizitäten wurden mittels der oben beschriebenen RTOG-Klassifikation eingeteilt.

Die Erhebung erfolgte ebenfalls retrospektiv und konnte im Rahmen der akuten Nebenwirkungen relativ leicht anhand der Untersuchungsprotokolle und Arztbriefe durchgeführt werden. Bei einer hohen Sterblichkeit und einer teils mangelhaften Teilnahme an der Nachsorge waren die Spättoxizitäten deutlich schwerer zu eruieren. In Folge dessen wurde der Fokus auf höhergradige Spättoxizitäten (Grad 3-4) gelegt. Diese konnten unter anderem mit Hilfe der behandelnden Hausärzte ermittelt werden.

#### **4.9 Nachsorge**

Die Nachsorge in der Strahlentherapie erfolgte in der Regel erstmalig 6-8 Wochen nach Therapieende und wurde in 3-monatigen Abständen im ersten Jahr und folgend in 6-monatigen Abständen fortgesetzt. Die Nachsorge endete nach 5 rezidivfreien Jahren. Sie umfasste die Anamnese, klinische Untersuchung und – bei gegebener Indikation – eine Bildgebung. Die Patienten wurden angehalten, regelmäßig die HNO-ärztliche Kollegen zur fachspezifischen Nachsorge aufzusuchen.

#### **4.10 Statistische Auswertung**

Die Auswertung erfolgte mit einem kommerziellen medizinischen Datenbank- und Statistikprogramm (MEDLOG, Fa. Parox, Münster). Das Gesamtüberleben wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode abgeschätzt und ergab sich unabhängig von der Todesursache. Die Überlebenszeiten bzw. die rezidivfreien Zeiten wurden ab dem Beginn der Strahlentherapie bis zum Todeszeitpunkt oder letzten Kontakt im Juli 2013 bzw. bis zum Rezidiv gewertet.

Ein lokoregionales Rezidiv definierte sich als das erste Wiederauftreten von zervikalen Lymphknotenmetastasen nach Therapieende.

Mittels des Log-Rank-Tests erfolgte ein Vergleich der Überlebenskurven in unterschiedlichen Gruppen. Eine multivariate Analyse wurde unter Verwendung des Cox regression hazard Test erstellt. Alle Analysen erfolgten mit einer Signifikanzschwelle von 5%.

## 4.11 Zusammenfassende Übersicht

In folgender Tabelle sind das Patientenkollektiv und die angewandten Therapien zusammenfassend dargestellt.

**Tabelle 4: Übersicht über Patientenkollektiv und Therapie**

		<b>Median</b>	<b>Min./Max.</b>
Alter	(in Jahren)	61,3	39 / 86,6
Karnofsky-Index		80	50 / 100
Strahlentherapiedauer	(in Tagen)	44	13 / 65
Gesamtstrahlendosis	(in Gy)	60,2	22 / 72
Einzeldosis	(in Gy)	2	1,1 / 3

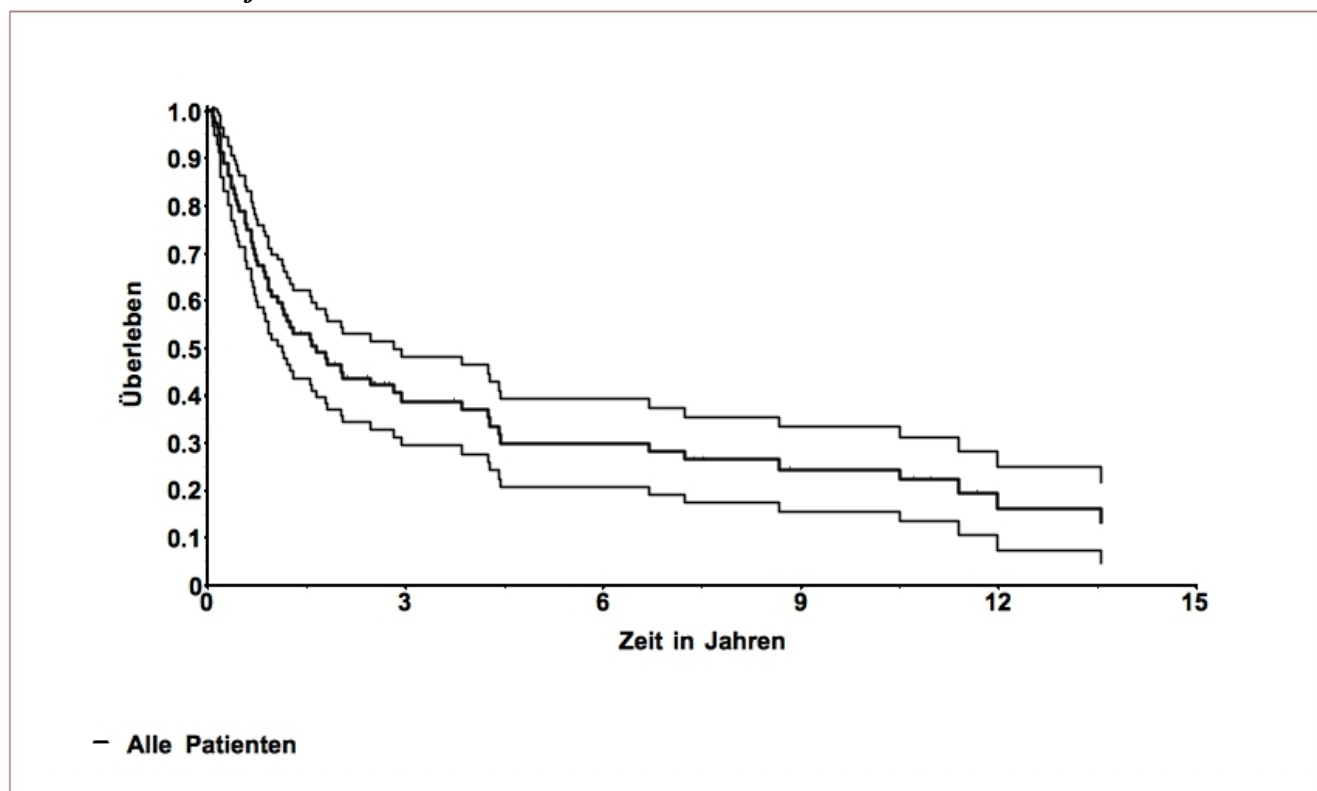
		<b>Anzahl</b>	<b>in %</b>
Geschlecht	weiblich	19	23,4
	männlich	62	76,5
Histologie	Plattenpithel-Ca	65	80,2
	Adenokarzinom	5	6,1
	Grosszelliges-Ca	3	3,7
	Kleinzelliges-Ca	3	3,7
	Undifferenziertes-Ca	5	6,1
Grading	1	1	1,2
	2	15	18,5
	3	53	65,4
	4	2	2,4
	9	10	12,3
N-Status	1	13	16
	2a	8	9,8
	2b	36	44,4
	2c	4	4,9
	3	20	24,6
M-Status	1	8	9,8
Therapie	OP + RCT	15	18,5
	OP + RT	47	58
	RCT	7	8,6
	RT	12	14,8
Strahlentherapie	unilateral	14	17,2
	bilateral	67	82,7
Radiochemotherapie		22	27,1

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Überlebensanalysen

#### 5.1.1 Gesamtüberleben

*Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit mit 95% Konfidenzintervall*



Von den untersuchten 81 Patienten lebten zum Ende der Auswertungen im Juli 2013 noch 25% (n=20), wobei der Überlebensstatus eines Patienten unbekannt blieb. Die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate betrug 30%. Das mediane Überleben betrug 20 Monate bei einer Spannweite von 1 - 264 Monaten.

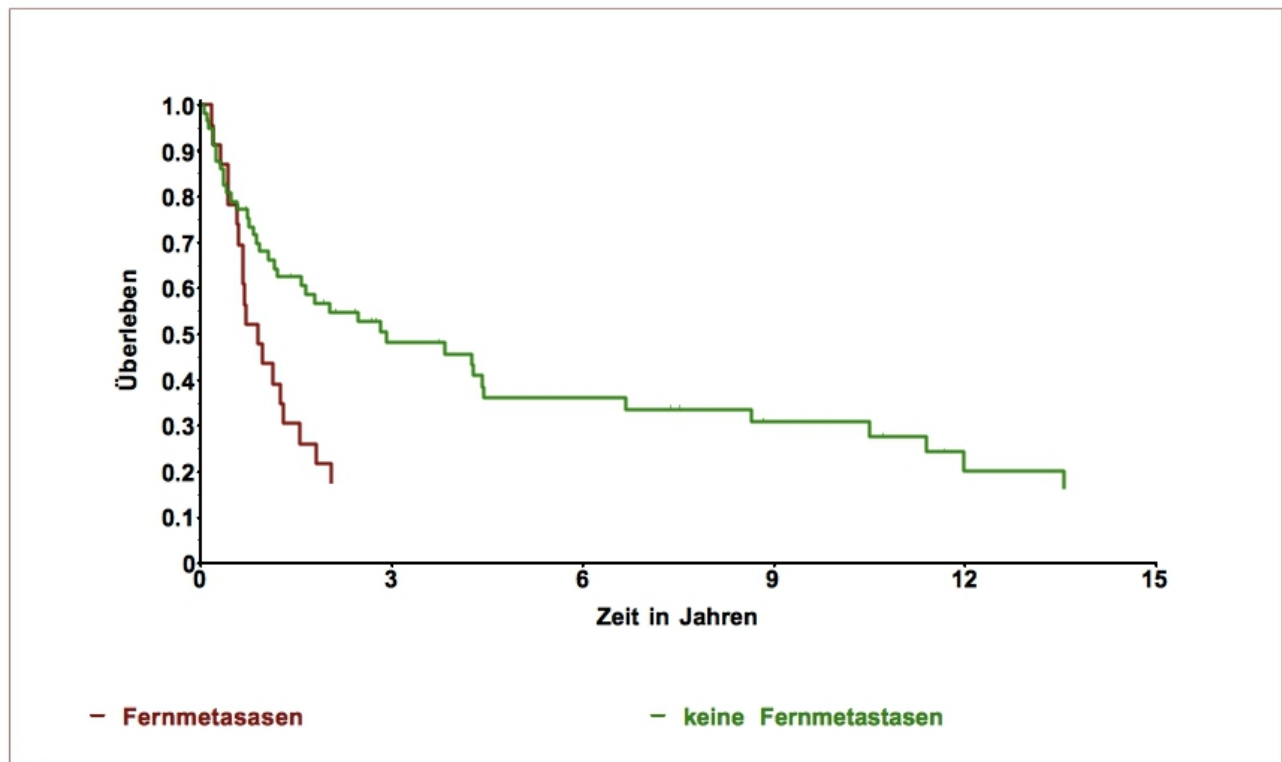
#### 5.1.2 Überleben und Metastasierung im Verlauf

Bei 26% (n=19) der zum Diagnosezeitpunkt M0-Patienten traten im Verlauf Fernmetastasen auf. Das mediane Überleben der in der Kaplan-Meier-Kurve in rot dargestellten Patienten mit neu aufgetretener Fernmetastasierung betrug 11 Monate gegenüber 35 Monaten bei Patienten ohne

Fernmetastasen (in grün dargestellt).

Der Log-Rank-Test ergab ein signifikant schlechteres Überleben im Falle der Fernmetastasierung ( $p=0,0081$ ).

**Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des Überlebens der Patienten mit neu aufgetretener vs. keiner Fernmetastasierung**



### 5.1.3 Überleben und Lokoregionäres Rezidiv

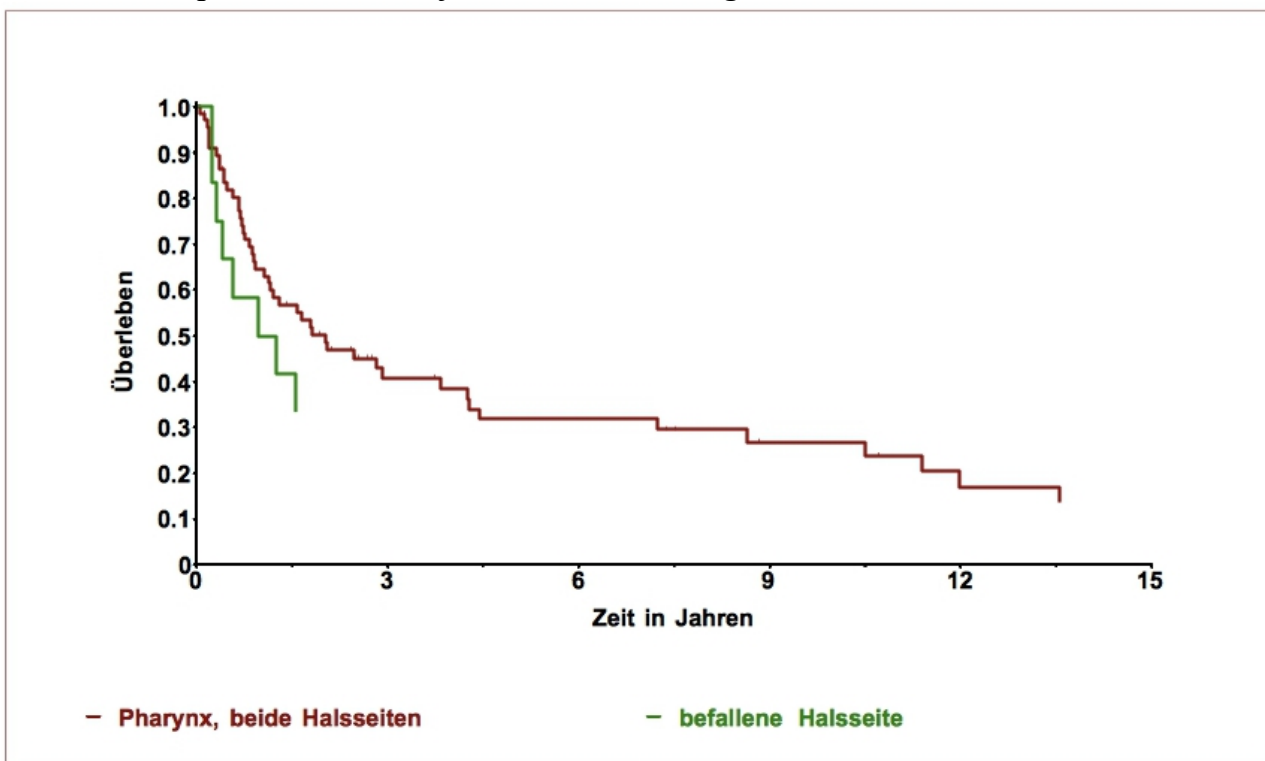
Ein regionäres Rezidiv trat bei 25% ( $n=20$ ) der Patienten auf. Bei 90% ( $n=18$ ) der Patienten lag ein Lymphknotenstadium N2b-N3 vor.

### 5.1.4 Primärtumordiagnose

Bei 3,7% ( $n=3$ ) der Patienten ließ sich im Verlauf ein Primärtumor, definiert als neu diagnostizierter Tumor mit gleicher Histologie und passenden klinischen Merkmalen, finden. Der Fundort war bei jeweils einem Patienten die Mundhöhle, der Oropharynx und die Lunge.

### 5.1.5 Überleben bei ipsilateraler vs. umfassender Bestrahlung

*Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit ipsilateraler vs. umfassender Bestrahlung*



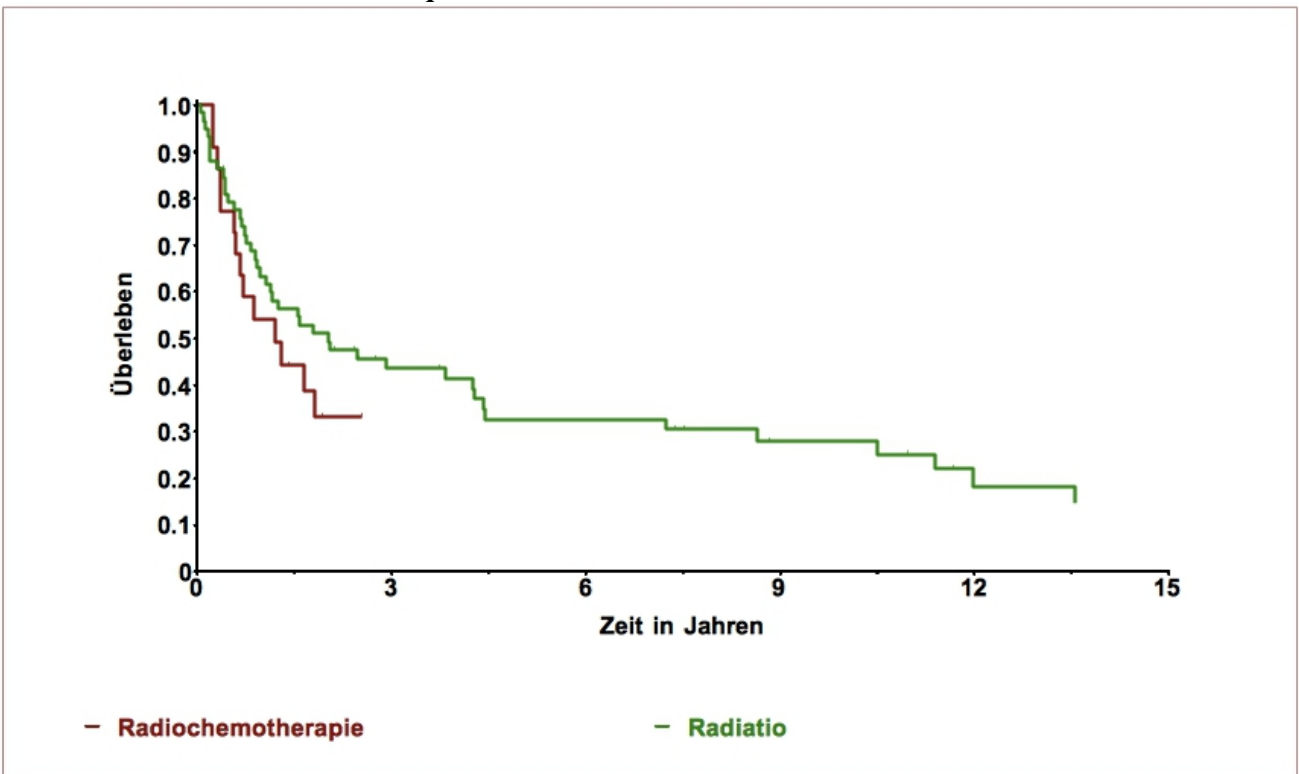
Das mediane Überleben der nur ipsilateral bestrahlten Patienten (in der Grafik in grün dargestellt) betrug 13 Monate gegenüber 23 Monaten der Patienten mit umfassender Bestrahlung (rot dargestellt). Es zeigte sich im Log-Rank-Test keine Signifikanz.

Die Lokalrezidivrate und die Fernmetastasierungsrate betrug 29% bzw. 36% für die ipsilateral und 24% bzw. 21% für die umfassend bestrahlte Gruppe.

### 5.1.6 Überleben bei Chemotherapie

In Abbildung 10 wird das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Chemotherapie dargestellt. Das mediane Überleben der Patienten mit Chemotherapie betrug 14 Monate gegenüber 25 Monaten der Patienten ohne Chemotherapie. Im Log-Rank-Test zeigte sich keine Signifikanz ( $p=0,197$ ).

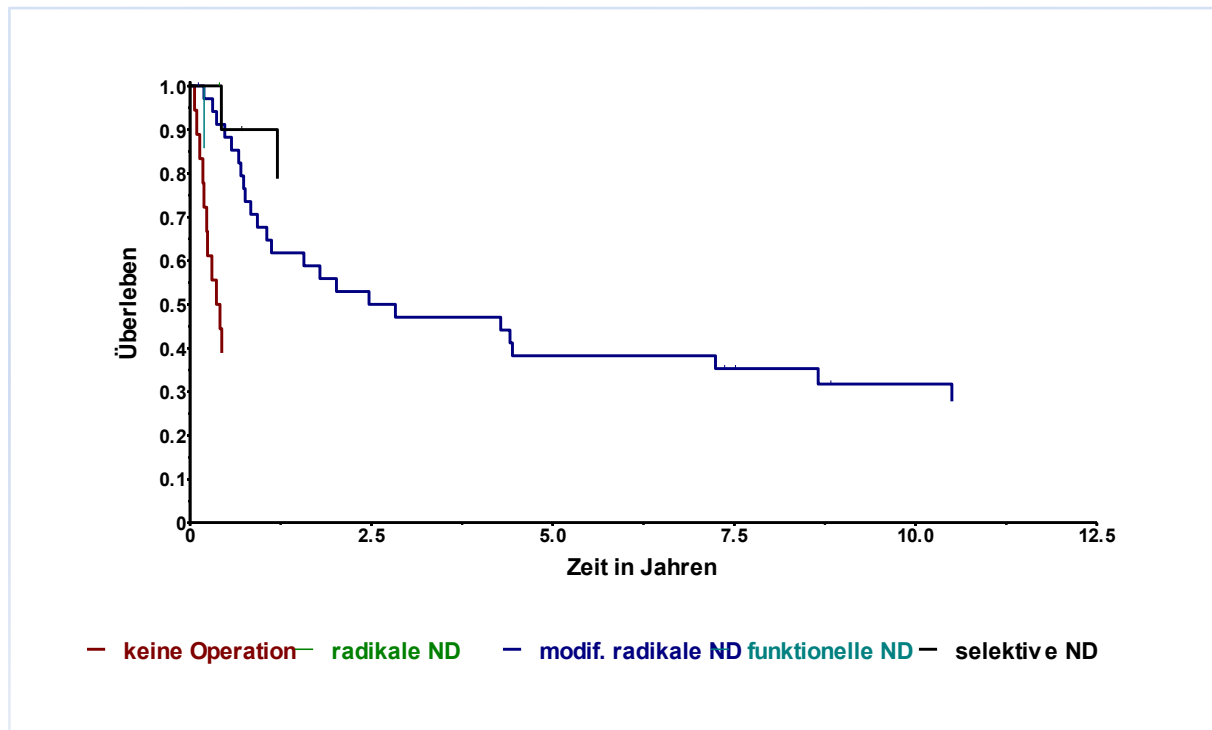
**Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit vs. ohne Chemotherapie**



### 5.1.7 Überleben und Operation

Die getrennte Analyse der nach verschiedenen Methoden der Neck dissection operierten und ausschließlich biopsierten Patienten zeigte eine deutlich bessere Prognose für die operierten ( $p < 0.001$ ), wobei sich zwischen den einzelnen Operationsmethoden keine signifikanten Unterschiede zeigten.

**Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten nach Operationsmethode**



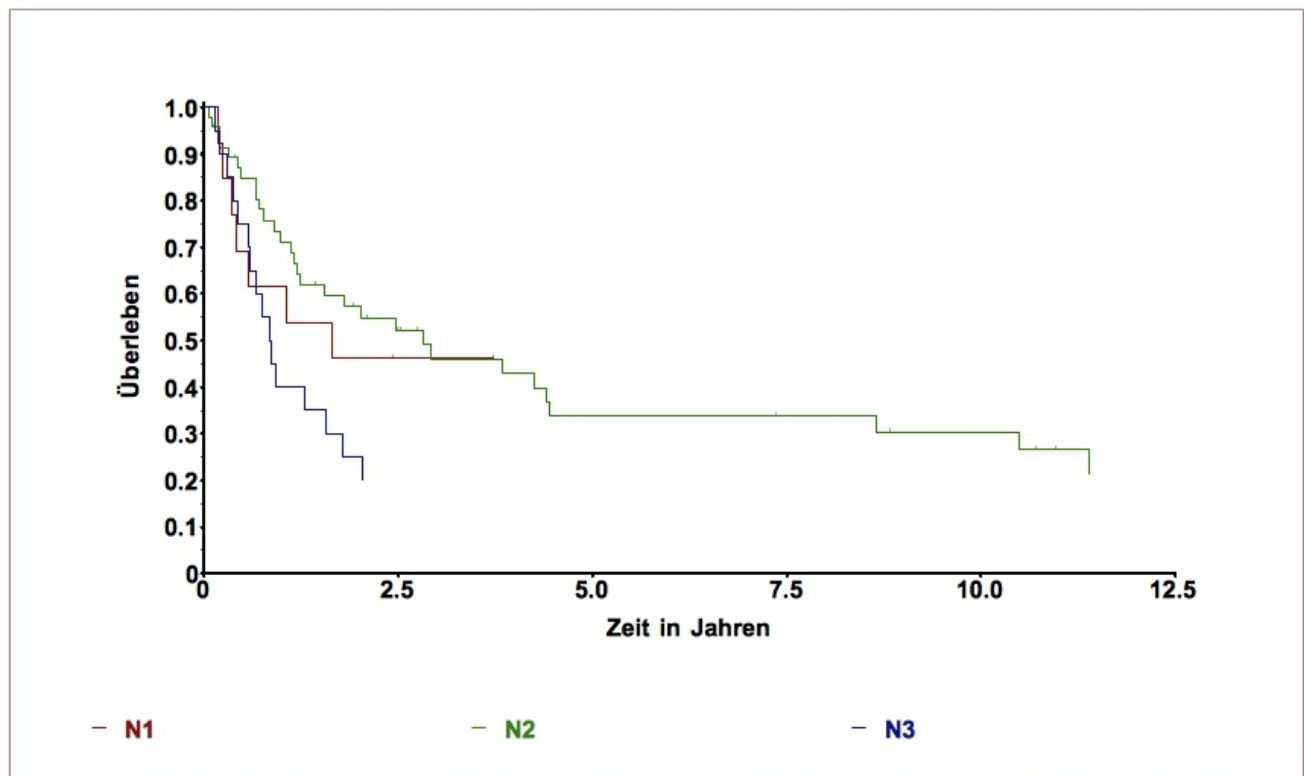
## 5.2 Prognostische Faktoren

### 5.2.1 Überleben und N-Status

In dieser Kaplan-Meier-Kurve ist das Überleben der Patienten getrennt nach dem diagnostizierten N-Status dargestellt. Hierbei zeigt sich ein signifikant schlechteres Überleben für Patienten im N3-Stadium im Vergleich zu denen im N2-Stadium ( $p=0,0077$ ).



**Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten nach ihrem Nodalstatus**



### 5.2.2 Überleben und M-Status bei Diagnose

Bei 10% (n=8) der Patienten lagen zum Zeitpunkt der Diagnose Fernmetastasen vor. Die nonparametrische Korrelation zeigte eine klare Signifikanz ( $p=0,001$ ) für ein schlechteres Überleben der bei Diagnose fernmetastasierten Patienten.

### 5.2.3 Überleben und Alter, Histologie, Grading

In der nonparametrischen Korrelation zeigte sich keine signifikante Korrelation des Patientenalters, der Histologie oder des Gratings zum Überleben.

### 5.2.4 Überleben und Allgemeinzustand

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde mittels des Karnofsky-Index erhoben. In der nonparametrischen Korrelation ergab sich eine signifikante Korrelation zum Überleben ( $p=0,007$ ).

### 5.3 Zusammenfassende Darstellung der multivariaten Analyse

In folgender Tabelle sind die eingeschlossenen Faktoren der multivariaten Analyse mit errechnetem Quotenverhältnis (Odd's ratio) mit Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt.

*Tabelle 5: Übersicht der multivariaten Analyse*

Kovariate	Odd's ratio	Odd's ratio Konfidenzintervall	p-Wert
Alter	1,035	1,004-1,068	0,0243
Gesamtdosis	0,990	0,957-1,024	n.s.
Karnofsky-Index	0,570	0,368-0,882	0,0116
Fernmetastasen im Verlauf	2,200	1,027-4,714	0,0425
N-Klassifikation	1,604	1,199-2,146	0,0014
N-Resultat	1,373	1,065-1,771	0,0144
Radiochemotherapie	1,723	0,796-3,725	n.s.

Danach wurde die primäre N-Klassifikation als bedeutendster unabhängiger prognostischer Faktor identifiziert. Von geringer Bedeutung (die Korrektur nach Bonferoni wurde nicht durchgeführt) waren das N-Verhalten, der Karnofsky-Index und das Alter.

### 5.4 Analyse der Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Die Analyse der Nebenwirkungen erfolgte vor allem im Hinblick auf die höhergradigen Veränderungen (Grad 3-4) und ist im Folgenden nach den umfassend bzw. ipsilateral bestrahlten, sowie den mittels Chemotherapie behandelten Patienten differenziert.

#### **Akuttoxizität:**

In Tabelle 6 ist die Häufigkeit akuter Strahlennebenwirkungen dargestellt .

***Tabelle 6: Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie***

<b>Organ</b>	<b>Grad 1-2</b>	<b>Grad 3-4</b>
Haut	75% (n=61)	5% (n=4)
Schleimhaut	52% (n=42)	12% (n=10)
Schluckakt	38% (n=31)	5% (n=4)

Hochgradige (Grad 3-4) akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie traten bei 19% (n=15) aller Patienten auf. Wenige Patienten wiesen dabei mehrere Akuttoxizitäten auf. Schwere Hautreaktionen (Grad 3) traten in vier Fällen auf. Bei acht Patienten kam es zu schweren (Grad 3), bei zwei sogar zu lebensbedrohlichen (Grad 4) Schleimhautveränderungen. Vier weitere Patienten litten unter schweren Schluckstörungen (Grad 3). In zwei der dargestellten Fälle führten die hochgradigen Nebenwirkungen zum Abbruch der Therapie.

In der unilateral bestrahlten Gruppe (n=14) trat bei 7% (n=1) der Patienten eine schwere akute Nebenwirkung in Form einer starken Hautreaktion (Grad 3) auf. In der umfassend bestrahlten Gruppe (n=67) waren dagegen 21% (n=14) betroffen.

Bei den 22 mittels Radiochemotherapie behandelten Patienten traten bei 32% (n=7) hochgradige Akuttoxizitäten auf.

#### **Spättoxizität:**

In Tabelle 7 ist die Häufigkeit der Spättoxizitäten dargestellt.

***Tabelle 7: Späte Nebenwirkungen der Strahlentherapie***

<b>Organ/Symptom</b>	<b>Grad 1-2</b>	<b>Grad 3-4</b>
Spätdermatose	54% (n=44)	0
Fibrose der Subcutis	42% (n=34)	0
Xerostomie	44% (n=36)	12% (n=10)

Nebenwirkungen 4. Grades waren langfristig nicht zu verzeichnen.

Schwere Spättoxizitäten (Grad 3) traten nur im Rahmen der kompletten Mundtrockenheit und auch nur in der umfassend bestrahlten Gruppe (n=67) bei 15% (n=10) dieser Patienten auf.

In der Radiochemotherapiegruppe (n=22) waren zwei Patienten (9% dieser Gruppe) von dieser kompletten Mundtrockenheit betroffen.

## **6 Diskussion**

Der HNCUP stellt ein recht seltenes Krankheitsbild dar, für das, trotz einer nicht unerheblichen Anzahl an Studien in der Fachliteratur, bis heute keine Standardtherapie definiert werden konnte. Die im Rahmen dieser Dissertation erhobenen Daten und Ergebnisse sollen im Folgenden mit bereits bestehenden Studien verglichen werden. Tabelle 10 (siehe Anhang) zeigt eine Zusammenstellung der ab dem Jahr 2000 veröffentlichten Patientenanalysen. Kennzeichnend für alle Studien ist eine retrospektive Erfassung eines heterogenen, über einen langen Zeitraum erhobenen Patientenkollektivs mit unterschiedlicher Zielsetzung. So variieren u.a. die Erfassungszeiträume, die Patientenzahlen, die Einschlusskriterien und Behandlungsstrategien stark.

Die Diskussion wird sich schwerpunktmässig mit den Themenkomplexen Patientenkollektiv, Gesamtprognose und die das Behandlungsergebnis beeinflussenden Faktoren beschäftigen.

### **6.1 Patientenkollektiv**

Da das HNCUP eine relativ selten auftretende Erkrankung ist, stellen die 81 Patienten der vorliegenden Studie im Vergleich zur Literatur ein mittelgroßes Kollektiv dar. Das mediane Alter von 61 Jahren liegt im Bereich der in der Literatur beschriebenen Werte [1][9][16][17][22][29]. Dies gilt ebenfalls für den mit 76% überwiegend männlichen Anteil der Patienten [9][17][22][29][38]. Auch die Verteilung der Histologie, mit einem deutlichen Überwiegen der Plattenepithelkarzinome und einem Grading mit einer vornehmlich mittleren bis schlechten Differenzierung, entspricht den Ergebnissen anderer Autoren [5][9][24][26][29].

Der Anteil an Patienten mit Alkohol- und Nikotinabusus war mit 37% bzw. 63% im Vergleich mit Literaturwerten eher niedrig [1][24]. Letztendlich sind unsere Daten hier unvollständig. Es ist auch zu vermuten, dass die Daten von etlichen Patienten nicht oder nicht korrekt angegeben wurden.

## **6.2 Gesamtprognose**

Wie in der Tabelle 10 im Anhang dargestellt, reicht die 5-Jahres-Überlebensrate in ähnlichen Studien von 24% bis 79% [2][34]. Diese doch relativ große Spannweite der Überlebensraten ist wahrscheinlich auf die sehr heterogenen Kohorten mit unterschiedlicher Patientenselektion und verschiedenen Behandlungsstrategien zurückzuführen. So wurden in 8 der 19 in Tabelle 10 aufgeführten Studien ausschließlich Patienten mit Plattenepithelkarzinomen eingeschlossen. Im Vergleich zu Adenokarzinomen wird bei diesen von einer deutlich besseren Prognose ausgegangen [45][69]. In 11 dieser Studien wurden palliative oder Patienten mit Fernmetastasen ausgeschlossen. In zwei Studien erfolgte der Ausschluss von Patienten im Stadium N1 [2][26], in einer weiteren Studie von Patienten im Stadium N2c [34].

Die vorliegende Studie wies eine 5-Jahres-Überlebensrate von 30% auf, welche damit im unteren Bereich der Literatur liegt. Eingeschlossen wurden dabei alle Patienten mit nachgewiesenem CUP-Syndrom des Halses ohne Ausschluss von Patienten aufgrund von Histologie oder Krankheitsstadium. Nimmt man zum Vergleich die Studien, in denen ein Ausschluss unterbleibt, werden nur noch 5-Jahres-Überlebensraten bis maximal 52% [24] erreicht (siehe Tabelle 10). Die niedrige Überlebensrate der vorliegenden Studie relativiert sich weiter mit Blick auf eine hohe Zahl an Patienten mit fortgeschrittenen Nodalstadien und auch mit Fernmetastasierung, wie im nächsten Kapitel dargestellt.

## **6.3 Abhängigkeit der Behandlungsergebnisse von Patienten-, Tumor- und Tumorverlaufskriterien**

### **6.3.1 Nodalstatus**

Bei einer Betrachtung der Verteilung des Nodalstatus nach Frühstadium (N1-N2a) und Spätstadium (N2b-N3) zeigt das vorliegende Kollektiv einen höheren Anteil an Patienten im Spätstadium (74%), verglichen mit durchschnittlich 61% in anderen Studien (siehe Tabelle 8). Auch fällt in der Studie mit der besten 5-Jahresüberlebensrate von 79% ein niedriger Anteil an Patienten im Spätstadium (44%) auf [2]. Die Autoren beschreiben, wie viele andere auch [6][22][27][31][38][66], eine prognostische Relevanz des Nodalstatus.

Die vorliegende Arbeit bestätigt in der multivariaten Datenanalyse ebenfalls den signifikanten Einfluss des N-Status ( $p=0,0014$ ) auf das Überleben. Auch zeigt der Log-Rank-Test ein

signifikant schlechteres Überleben für Patienten im N3-, im Vergleich zum N2-Stadium, wie auch Hauswald et al.[26] berichten.

Christiansen et al. [9] können den N-Status als Prognosefaktor nicht bestätigen. Jedoch zeigen sie, wie auch andere Studien [5][17][27][26][49], einen signifikanten Einfluss des extrakapsulären Wachstums auf das Überleben der Patienten.

**Tabelle 8: Übersicht über Patientenkohorten vergleichbarer Studien**

		Mittelwert Ø	Vorliegende Studie	Rödel et al.	Beldi et al.	Guntinas-Lichtius et al.	Koivunen et al.	Issing et al.	Hauswald et al.	Perkins et al.	Fakhrian et al.	Ligey et al.	Lu et al.	Wallace et al.	Boscolo-Rizzo et al.	Grau et al.	Patel et al.	Aslami et al.	Iganey et al.	Christiansen et al.	Erkal et al.	Argiris et al.
<b>Patientenzahl</b>		93	81	58	113	46	72	167	84	46	65	95	60	179	90	273	70	61	106	28	126	25
<b>N-Status in %</b>	<b>1</b>	13	16	16	19	9	25	-	0	7	22	9	17	10	13	17	7	26	13	11	10	0
	<b>2</b>	56	59	43	57	36	51	-	51	74	68	58	65	59	52	48	67	62	64	18	56	76
	<b>2a</b>	19	10	12	11	-	29	-	11	22	14	23	-	27	21	34	19	30	25	-	26	20
	<b>2b</b>	29	44	26	37	-	15	-	35	48	52	35	-	26	23	12	43	21	37	-	25	52
	<b>2c</b>	5	5	5	9	-	7	-	6	4	3	0	-	6	8	3	6	11	2	-	6	4
	<b>3</b>	29	25	41	25	14	24	-	46	19	20	21	18	31	34	34	26	11	23	71	33	24
	<b>x</b>	1	0	0	0	0	0	-	2	0	3	17	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	<b>N2b-N3</b>	61	74	72	71	-	46	-	87	71	70	56	-	63	66	49	74	44	61	-	63	80
<b>M-Status in %</b>	<b>M1</b>	7	10	-	-	6	24	-	20	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	-	0	0
<b>Ergebnis</b>	<b>5-JÜR %</b>	51	30	41	41	52	29	43	27	77	71	24	69	52	60	36	56	79	53	40	47	75

5-JÜR: 5-Jahres-Überlebensrate

### 6.3.2 M-Status bei Diagnose

Wie in Tabelle 10 aufgeführt, wurden in vielen Studien fernmetastasierte Patienten ausgeschlossen. In lediglich drei Studien ist die Anzahl dieser Patienten verfügbar [24][26][31] (Tabelle 8). Die Fernmetastasierungsrate zum Zeitpunkt der Diagnose liegt hier zwischen 6 und 24% [24][31].

In der vorliegenden Studie stellen diese Patienten 10% (n=8) des Kollektivs. Die nonparametrische Korrelation zeigt eine klare Signifikanz ( $p < 0,001$ ) für ein schlechteres Überleben der bei Diagnosestellung fernmetastasierten Patienten. Alle 8 Patienten verstarben innerhalb von nur 9 Monaten. Auch alle drei oben genannten Studien können diesen Zusammenhang signifikant nachweisen [24][26][31].

### **6.3.3 Alter**

Die multivariate Analyse zeigt einen marginal signifikanten Zusammenhang des Patientenalters zum Überleben. In der Literatur finden sich unter den Studien, die das Patientenalter untersuchen, überwiegend Analysen die keinen Zusammenhang feststellen können [5][17][24][27][53]. Lediglich in drei Studien erfolgt der Nachweis eines signifikanten Überlebensvorteils für Patienten jünger als 62, 63 bzw. 65 Jahre [22][26][31].

### **6.3.4 Histologie**

In der vorliegenden Arbeit lässt sich keine signifikante Korrelation der Histologie zum Überleben zeigen. Auch in anderen, diesen Einfluss untersuchenden Studien, kann kein Überlebensvorteil gezeigt werden [24][28][31][53]. In der Literatur wird aber speziell bei Adenokarzinomen von einer deutlich schlechteren Prognose ausgegangen [69].

### **6.3.5 Allgemeinzustand (Karnofsky-Index)**

Bis jetzt erfolgte nur in wenigen Studien eine Betrachtung des Allgemeinzustandes der Patienten. So können Fakhrian et al. [17] eine prognostische Relevanz des Karnofsky-Index nachweisen. Ligey et al. [34] und Grau et al. [22] können einen signifikanten Zusammenhang des mit dem Karnofsky-Index durchaus vergleichbaren WHO-Status finden.

Auch in vorliegender Studie zeigt die nonparametrische Korrelation, sowie die multivariate Analyse einen marginal signifikanten Einfluss des Karnofsky-Index auf das Überleben.

### **6.3.6 Fernmetastasierung im Verlauf und Lokalrezidive**

Bei 26% der zum Zeitpunkt der Diagnose nicht fernmetastasierten Patienten traten während der Nachbeobachtungszeit Fernmetastasen auf. Damit liegt die Fernmetastasierungsrate im Bereich der in vergleichbaren Studien gezeigten Werten zwischen 4 und 36% [24][53] (Tabelle 10).

In vorliegender Arbeit betrug das mittlere Überleben der betroffenen Patienten 11 Monate im Vergleich zu 35 Monaten des Gesamtkollektivs. Bis auf drei Patienten befanden sich alle im fortgeschrittenen Lymphknotenstadium (N2b-N3). Den Erwartungen entsprechend ergaben der Log-Rank-Test, sowie die multivariate Analyse einen signifikanten Überlebensvorteil für die nicht fernmetastasierten Patienten.

Bei 20 Patienten des betrachteten Kollektivs trat ein Rezidiv der Halslymphknoten auf. Die Lymphknotenrezidivrate von damit 25% bewegt sich im Bereich der in vergleichbaren Studien

beschriebenen Werten zwischen 4 und 34% [1][27] (Tabelle 10).

Auch hier zeigt die multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

### 6.3.7 Diagnose eines Primärtumors

*Tabelle 9: Übersicht über Primärtumordiagnosen*

	<b>Patient 1:</b>	<b>Patient 2:</b>	<b>Patient 3:</b>
<b>Fundort</b>	Lunge	Mundhöhle	Oropharynx
<b>Histologie</b>	PEC	PEC	Undiff.
<b>Bestrahlung</b>	50Gy ipsilateral	60Gy umfassend	70Gy umfassend
<b>Neckdissektion</b>	keine	radikale	radikale

Bei drei Patienten konnte im Verlauf der Primärtumor diagnostiziert werden. Die Primärtumordiagnoserate von damit 4% liegt im unteren Bereich der in vergleichbaren Studien beschriebenen Werte von 0 - 21,5% [9][28] (Tabelle 10). Diese Patienten wurden mit 50-70 Gy bestrahlt, wobei in zwei Fällen eine umfassende Bestrahlung und in einem Fall eine ipsilaterale Bestrahlung erfolgte. Verschiedene Autoren konnten prinzipiell zeigen, dass eine umfassende Bestrahlung zu einer Reduktion von Primärtumordiagnosen führt [11][16][20][27]. Da in der vorliegenden Arbeit nur drei Patienten betroffen waren, lassen sich diesbezüglich keine weitere Schlüsse ziehen.

Die Lokalisationen der Primärtumoren in Lunge, Mundraum und Oropharynx entsprechen den auch von anderen Autoren beschriebenen häufigsten Fundorten [20][31].

Das mittlere Überleben betrug 5,5 Jahre, wobei Patient 1 nach nur 7 Monaten, Patient 2 nach 2,1 Jahren und Patient 3 erst nach 13,8 Jahren verstarb. Der Primärtumorfund bei Patient 3 erfolgte erst nach über 12 Jahren. Solche Fälle werden von einigen Autoren als Sekundärtumore gesehen, ein genereller Konsens besteht jedoch nicht [16]. Einige Autoren gehen sogar davon aus, dass die meisten auftauchenden Primärtumore eigentlich neue Läsionen darstellen [16][25][61]. Harper et al. [25] konnten zeigen, dass die Rate an im Verlauf diagnostizierten Primärtumoren genauso groß ist, wie das Risiko für einen Patienten mit bekanntem Kopf-Hals-Tumor einen Zweittumor zu entwickeln.

Da auch keine Verbindung zwischen Überlebensrate und Primärtumordiagnose im Verlauf gezeigt werden konnte, stellt sich die Frage der Verhältnismäßigkeit der Bestrahlung möglicher Primärtumorlokalisationen [20]. Dieser Frage wird in der Diskussion des Bestrahlungsvolumens weiter nachgegangen.



## 6.4 Abhängigkeit der Behandlungsergebnisse von der Art der Therapie

Die Auswirkungen der Therapie sind retrospektiv nicht einfach zu beurteilen, da Selektionseinflüsse unvermeidlich sind. Eine starke Selektion erfolgte z.B. in der chirurgischen Therapie. Nur bei Patienten mit primärer Inoperabilität oder sehr schlechtem Allgemeinzustand wurde keine Operation durchgeführt. Demzufolge zeigt sich bei nicht operierten Patienten auch in unserem Krankengut ein hochsignifikant schlechteres Überleben als bei operierten ( $p < 0.001$ ). Aufgrund dessen erfolgte keine weitere statistische Auswertung dieses Parameters.

### 6.4.1 Strahlentherapie: Zielvolumen und Bestrahlungstechnik

Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ist die Strahlentherapie ein fester Bestandteil der Behandlung des HNCUP. Meist folgt sie einer operativen Therapie, kann aber auch in sehr frühem Stadium oder im Rahmen einer palliativen Therapie als Einzeltherapie eingesetzt werden [44][55][63]. Im Zentrum der Diskussion steht nach wie vor die richtige Größe des Zielvolumens.

#### **Zielvolumen:**

Bestrahlt wird entweder der gesamte Pharynxschlauch und beidseitig die zervikalen Lymphabflusswege oder nur einseitig der Lymphabfluss der betroffenen Seite. In leichter Abwandlung der umfassenden Bestrahlung schließen manche Zentren den Hypopharynx wenn möglich aus [23][66].

Zwei Literatur-Reviews [29][47] deuten auf eine reduzierte Primärtumorraten bei umfassender Bestrahlung nach Lymphknotenresektion im Vergleich zur der nur einseitigen Strahlentherapie hin. Auch Grau et al. [22] bestätigen in ihrer umfangreichen Studie ein erhöhtes Risiko bei nur einseitiger Bestrahlung. Sie können jedoch, wie die meisten retrospektiven Studien [17][34][38][61][67] keinen signifikanten Überlebensvorteil für eine beidseitige, umfassende Bestrahlung zeigen.

Auch in der vorliegenden Arbeit kann kein signifikanter Überlebensvorteil für eine umfassende Bestrahlung gezeigt werden. Zwar zeigt die Kaplan-Meier-Kurve ein 10 Monate längeres medianes Überleben der beidseitig, inklusive Pharynx bestrahlten Patienten, jedoch ergab der Log-Rank-Test keine Signifikanz.

Mit 71% für die ipsilateral bzw. 76% für die umfassend bestrahlte Gruppe finden sich nahezu gleichwertige lokale Kontrollraten. Die Fernmetastasierungsrate von 36% der ipsilateralen liegt

dagegen über der Rate von 21% der umfassend bestrahlten Gruppe. Einen möglichen Einfluss der Chemotherapie auf die Fernmetastasierungsrate lässt sich in unserer Kohorte bei vergleichbaren Chemotherapieraten in beiden Gruppen (umfassend 27% vs. ipsilateral 29%) nicht finden. Die vermutliche Erklärung für eine verstärkte Fernmetastasierung der einseitig bestrahlten Gruppe ist ein vermehrter Einschluss von Patienten mit Lymphknotenmetastasen der tiefen Halsregion in diese Gruppe. Bei solchen Patienten ist ein Primarius vermehrt infraklavikulär zu finden und führt entsprechend häufiger zu weiteren Metastasen anderen Orts [45].

Für die Einschätzungen ist die geringe Fallzahl von 14 Patienten der ipsilateralen Gruppe und die damit sehr eingeschränkte Aussagekraft zu beachten. Auch gilt zu berücksichtigen, dass sowohl die vorliegende wie die beschriebenen, retrospektiven Studien verzerrt sein können, wenn z.B. ein vermehrter Einschluss von Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, palliativem, sehr fortgeschrittenem oder aber sehr frühem Krankheitsstadium in die ipsilaterale Gruppe erfolgt.

Dies legt die Notwendigkeit von prospektiven Studien nahe und wurde immer wieder gefordert. Die EORTC-Studie 24001 (Randomisierung selektive (ipsilateral) vs. umfassende (bilaterale) Strahlentherapie), die hierzu Ergebnisse bringen sollte, wurde leider aufgrund mangelnder Probandenzahl abgebrochen.

In der Literatur dagegen unstrittig ist die Erhöhung der Akut- und Spättoxizitäten durch eine umfassende Bestrahlung, auch wenn sich diese heute unter Verwendung der IMRT reduzieren lassen [34][40]. Höhergradige, akute Nebenwirkungen traten in der vorliegenden Studie bei 7% der ipsilateral bestrahlten Patienten auf, wohingegen 21% im gesamten Kollektiv betroffen waren. Langfristig waren sogar keinerlei höhergradige Nebenwirkungen der einseitig bestrahlten Patienten im Vergleich zu 12% des Gesamtkollektivs zu finden. Auch wenn hier mit einer kleinen Patientenzahl argumentiert werden muss, lassen sich, wie zu erwarten, deutliche Vorteile im Nebenwirkungsprofil für ein reduziertes Strahlenvolumen zeigen.

## **Bestrahlungstechnik**

Die 3D-konformale Radiotherapie und die IMRT stellen gegenüber der 2D-Radiotherapie einen signifikanten, technologiebedingten Vorteil für die lokoregionale Kontrolle sowie für das Überleben dar [34].

Durch die Einführung der IMRT lässt sich die kontralaterale Parotis bei einseitigem Lymphknotenbefall gut schonen und damit eine ausgeprägte Xerostomie verhindern [55]. Trotzdem muss auch bei der IMRT die erhöhte Akut- und Spättoxizität einer umfangreichen Bestrahlung berücksichtigt werden. Speziell in der Situation eines unbekannten Primarius besteht bei der IMRT das Risiko, aufgrund einer weniger homogenen Dosisverteilung, einer Unterdosierung vor allem von Teilen des Oropharynx [55]. Weiterhin erbringt die IMRT, wenn nur die ipsilaterale Bestrahlung erfolgt, keinen wirklichen Vorteil gegenüber der 3D-konformalen Technik [63].

Ein Vergleich beider Verfahren zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich verschiedener relevanter Endpunkte [8][40]. Jedoch konnten deutlich reduzierte Raten an Xerostomie, Schluckbeschwerden und Hautfibrosen gezeigt werden [8][40].

In der vorliegenden Studie erhielten 15 von 16 mittels IMRT behandelten Patienten eine umfassende Bestrahlung. Aufgrund dieser Selektion und einer kleinen Patientenzahl erfolgte keine statistische Analyse.

Zusammenfassend lassen sich in der Literatur vor allem im Nebenwirkungsprofil deutliche Vorteile für die IMRT zeigen. Der therapeutische Mehrwert muss jedoch in weiteren Studien bestätigt werden.

### **6.4.2 Chemotherapie**

Wie in Tabelle 10 ersichtlich, ist der Einsatz einer Chemotherapie im Rahmen des zervikalen CUP-Syndroms bisher nicht in allen Instituten üblich und erfolgte, wenn eingesetzt, meist in geringem Umfang. Die Erfahrung bei diesem Krankheitsbild mit einer systemischen Therapie ist somit weiterhin eingeschränkt und basiert vor allem auf Ergebnissen aus Studien mit bekannten Kopf-Hals-Tumoren. Hier gilt ein Benefit einer adjuvanten Chemotherapie nach Resektion eines Kopf-Hals-Tumors mit Neck dissection bei erhöhtem Risiko (R1-Situation, freier Resektionsrand kleiner 5 mm, nachgewiesene extrakapsuläre Ausdehnung) als gesichert [45]. In solchen Studien wurden CUP-Patienten aber explizit ausgeschlossen [45].

Eine Chemotherapie hat dabei prinzipiell das Ziel, die lokale Kontrollrate zu erhöhen und die

Fernmetastasierung zu reduzieren oder aber im fortgeschrittenen lokalen oder fernmetastasierten Stadium Symptome zu lindern [63].

Die systemische Behandlung der 22 Patienten in vorliegender Studie erfolgte bis auf einen Fall in kurativer Intention. Bei einem Patienten wurde ein palliatives Vorgehen mit einer Gesamtstrahlendosis von 30 Gy bei initialer Fernmetastastasierung gewählt. In allen anderen Fällen erfolgte die kurativ intendierte Therapie bei meist fortgeschrittenem lokalem Stadium. So lag bei 18 Patienten (82%) ein Lymphknotenstadium N2b-N3 vor.

Auch wenn sich in der Kaplan-Meier-Kurve ein 11 Monate kürzeres medianes Überleben für die Chemotherapiegruppe ergab, zeigte der Log-Rank-Test keine Signifikanz.

Trotz des hohen Anteils an Patienten im fortgeschrittenen Stadium zeigte sich in der Chemotherapiegruppe eine zum Gesamtkollektiv gleichwertige Fernmetastasierungsrate (27% vs. gesamt 26%) bei einer erwartungsgemäß höheren Lokalrezidivrate (41% vs. gesamt 25%).

Auch Rödel et al. [53] konnten für die postoperative Radiochemotherapie bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium (N2b-N3) zwar keinen Vorteil für die lokale Kontrollrate nachweisen, aber eine reduzierte Fernmetastasierung und einen Trend zu längerem Überleben. In vielen Studien der letzten Jahre scheint die Fernmetastasierung, bei reduzierten Primärtumorraten und niedrigen Lokalrezidivraten, einen wichtigeren Stellenwert im Bezug auf das Überleben einzunehmen [2][9][17][34][53]. In Folge dessen könnte die systemische Therapie an Bedeutung gewinnen.

In einer der wenigen sich primär mit der simultanen Chemotherapie beschäftigenden Studien von Shehadeh et al. [60] konnte eine lokale Kontrollrate von 95% und eine Fernmetastasierungsrate von nur 11% gezeigt werden. Die Autoren berichten von einem verbesserten Überleben. Alle 37 Patienten erhielten eine Radiochemotherapie nach Neck dissection und bei immerhin 71% lag ein Stadium N2b-N3 vor.

Auch Argiris et al. [1] konnten eine erstaunlich gute 5-Jahres-Überlebensrate von 75% für 25 Patienten mit erhaltener Chemotherapie zeigen, bei denen zu 80% ein Stadium N2b-N3 vorlag (bei Ausschluss von N1-Patienten) und sprechen von einem potentiellen Überlebensvorteil für die Radiochemotherapie-Patienten.

Ligey et al. [34] konnten in einer Studie, in der 45% der 95 Patienten des Gesamtkollektivs eine Chemotherapie erhielten, dagegen keinen Benefit für das Überleben oder die lokale Kontrolle zeigen.

In einer 2011 erschienenen Studie konnten Chen et al. [8] bei einem Kollektiv von 60 Patienten,

in dem 53% eine Chemotherapie erhielten, nach 2 Jahren keinen Benefit für die simultane Chemotherapie zeigen. Dabei kam es zu signifikant erhöhten Raten an Akut- und Spättoxizitäten. In der vorliegenden Arbeit fällt eine erhebliche Rate an hochgradigen Akuttoxizitäten (32%) der mittels Radiochemotherapie behandelten Patienten (zu 19% im Gesamtkollektiv) auf. Hochgradige Spätnebenwirkungen, die langfristig große Einschränkungen der Lebensqualität mit sich bringen, finden sich dagegen nur bei 9% der Patienten (gesamt: 12%). Als möglicher Einflussfaktor muss das Zielvolumen der Gruppe betrachtet werden. Hier finden sich mit 18% (n=4) ipsilateral bestrahlten Patienten eine vergleichbare Verteilung der Zielvolumina zum Gesamtkollektiv (17%).

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass sich wie in vorliegender Arbeit so auch in der Literatur kein signifikanter Zusammenhang zwischen Radiochemotherapie und Überleben zeigen lässt. Zwar lassen sich in einigen Studien der Literatur gewisse Vorteile für eine zusätzliche Chemotherapie finden, jedoch mit fraglicher statistischer Präzision. So berichten Autoren über die eingeschränkte Aussagekraft ihrer Studien bedingt durch mögliche Bias [1][8].

Ob eine Radiochemotherapie einen, wenn auch wahrscheinlich nur geringen, Überlebensvorteil bieten kann, müsste in größeren und bestenfalls randomisierten Studien gezeigt werden.

#### **6.4.3 Schlussfolgerung**

Insgesamt zeigten sich akzeptable Ergebnisse der Behandlung von HNCUP-Patienten eines Zeitraumes von 22 Jahren. Mehrere Prognosefaktoren konnten identifiziert werden. Die Operation zeigte eine klare Signifikanz auf das Überleben, bei jedoch genannter starker Selektion. Ferner ergaben sich vergleichbare Überlebensraten für ein reduziertes Bestrahlungsvolumen.

Wie aus der vorliegenden Arbeit und einer Vielzahl in der Literatur vorliegenden Studien hervorgeht, führen retrospektive Betrachtungen zu einem eher langsamen Erkenntnisgewinn auf dem Weg zu einer optimalen Standardtherapie. Entsprechend wären gut geplante, prospektive Studien wünschenswert. Ein multizentrischer Ansatz, wie z.B. in einer abgebrochenen EORTC-Studie (24001) unlängst versucht, wäre zielführend. Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung bleibt abzuwarten, ob eine solche Studie zukünftig zu realisieren ist.

Weiter lässt sich hoffen, dass durch Weiterentwicklung der immunhistochemischen und molekularbiologischen Untersuchungen die wahrscheinlichste Primärtumorlokalisation besser

abgrenzbar wird. Dadurch würde eine Primärtumordiagnose erleichtert und eine Therapie könnte gezielter durchgeführt werden. Der HPV-Nachweis deutet schon jetzt auf die Möglichkeit einer Reduktion der Therapie hin [44].

Im Falle fortgeschrittener Krankheitsstadien werden möglicherweise systemische Therapien, wie EGFR-Antikörper oder Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, die bei anderen Karzinomen schon erfolgreich eingesetzt werden, in Zukunft einen größeren Stellenwert einnehmen.

Im Hinblick auf eine Therapieoptimierung wäre es wichtig, biologische Unterschiede dieser Erkrankung zu bekannten Kopf-Hals-Tumoren zu finden. Hierzu werden zukünftige Forschungen zeigen, ob sich möglicherweise HNCUP-spezifische genetische Veränderungen nachweisen lassen, die für einen Wachstumsstopp des Primärtumors und für ein gesteigertes Metastasierungspotential des Tumors verantwortlich sind.

## 7 Anhang

**Tabelle 10: Überblick über vergleichbare Studien**

Autor, Jahr der Publikation	Zeitraum	spezielle Einschlusskriterien	Patienten	RT	COMP	IPSI	Chemio	IMRT	5-JÜR %	Lokalrezidive %	Fernmetastasen im Verlauf %	Primariusnachweis %	Signifikante Faktoren für Überleben	median Follow-up (Jahre)
Vorliegende Arbeit	1991-2013	--	81	81	67	14	22	16	30	25	26	4	M-Status, Radiochemoth., N-Status, Karnofsky-I.	3,5
Rüdel et al. 2009	1986-2006	--	58	58	48	10	17	--	41	22	36	7	ECE	--
Beldi et al. 2007	1980-2004	--	113	113	80	33	21	--	41	--	--	20	COMP-RT, ECE	2,7
Guntinas-Lichius et al. 2006	1987-2002	--	46	38	38	0	12	--	52	7	4	7	M-Status, Rauchen, Alkohol, TE, Radiotherapy	2,8
Koivunen et al. 2002	1985-1995	--	72	52-57	--	--	21	--	29	--	--	19	N-Status, M-Status, Alter	3,8
Issing et al. 2003	1979-1998	--	167	154	--	--	15	--	43	26	--	22	TE, Nil	--
Hauswald et al. 2008	1971-2002	keine N1	84	84	--	--	19	--	27	30	--	2	M-Status, ECE, Alter, Chirurgische Therapie	2,1
Perkins et al. 2012	1989-2008	kurativ	46	46	25	21	14	28	77	--	22	6	--	4,6
Fakhrian et al. 2011	1988-2009	Platteneop.+ Undiff., M0	65	65	48	17	19	12	71	14	28	17	N-St., ECE, H.-LK-Level Karnofsky-I., Resektionsst.	
Ligey et al. 2009	1990-2007	Kurativ, Platteneop.+ Undiff., M0, keine N2C	95	95	36	59	43	10	24	21	30	9	WHO-Status, 3D-RT/IMRT	3,3
Lu et al. 2009	1989-2003	Platteneop.	60	60	35	25	14	--	69	--	--	21	N-Status	4,8
Wallace et al. 2011	1964-2005	Kurativ, Platteneop.	179	179	174	5	13	--	52	32	--	7	N-Status	4,2
Boscolo-Rizzo et al. 2007	1990-2002	kurativ	90	--	--	--	--	--	60	20	14	14	N-Status, ECE	--
Grau et al. 2000	1975-1995	kurativ, Platteneop.+ Undiff.	277	277	251	26	--	--	36	33	7	7	N-Status, Grading, Geschlecht, Alter, Hb	--
Patel et al. 2007	1987-2006	kurativ, Platteneop.	70	60	11	49	--	--	56	20	7	11	ECE, H.-LK-Level, Karnofsky-I., Resektionsst.	3,8
Aslani et al. 2007	1987-2002	kurativ, Platteneop., M0	61	61	50	11	0	--	79	11	12	7	N-Status	2,7
Iganej et al. 2002	1964-1994	kurativ, Platteneop., M0	106	65	--	--	--	--	59	34	9	18	ECE, N-Status	--
Christiansen et al. 2005	1984-2003	Platteneop.	28	28	25	3	5	--	40	21	25	0	Neck Dissektion	3,8
Erkal et al. 2001	1964-1997	Kurativ, Platteneop.	126	119	--	--	4	--	47	22	15	13	N-Status, ECE, Neckd., Strahlendosis	
Argiris et al. 2003	1991-2000	Platteneop. keine N1 M0	25	25	25	0	25	--	75	4	8	0	--	3,9

RT: Radiotherapie, COMP: umfassende Radiotherapie, IPSI: ipsilaterale Radiotherapie, 5-JÜR: 5-Jahresüberlebensrate, HII: Halskymphnotenlevel, TE: Tonsillektomie, ECE: Extrakapsuläre Extension, Hb: Hämoglobin, TE: Tonsillektomie,

**Abbildung 14: Erstes Standardprotokoll**

**Patientenbogen**

Name, Vorname	
Geb.-Datum	
MS-Nummer	
Datum 1.Bestr.	

Zusatzinformationen:

**Allgemein**

Lokalisation	
Geschlecht	
Karnofsky-Index	
Gewicht	
Größe	
Alkohol	
Nicotin	
Pack-years	
HPV-Status	

**Lymphknoten**

betroffene Seite	
Histologie	
Grading	
N-Status	
M-Status	
Extracapsular spread	
Panendoskopie (Datum)	
OP-Hals (Datum)	
OP-Hals Art	

**Strahlentherapie**

Beginn	
Ende	
Einzel dosis	
Erhaltene Gesamtdosis	
Geplante Gesamtdosis	
BOOST	
Bestrahlungsfeld	
IMRT	
Radiochemotherapie	
RCT- Schema	

**Akute Nebenwirkungen**

Haut akut	
Speicheldrüsen akut	
Mucosa akut	
Schluckstörungen akut	
Geschmacksstörungen akut	



**Abbildung 15: Zweites Standardprotokoll**

**Nachsorgebogen Nr.: \_\_\_\_**

Name, Vorname	
Geb.-Datum	
MS-Nummer	
Datum	

**Allgemein**

Überlebenstatus	
Gewicht	
Karnofsky-Index	
N-Progress	
M-Progress	

**Primärtumor**

Primärtumor	
PT-Funddatum	
PT-Seite	
PT-Histologie	
PT-Grading	

**Späte Nebenwirkungen**

Haut spät	
Subcutisfibrose	
Xerostomie	

## Literaturverzeichnis

- [1] A. Argiris, S. Smith, K. Stenson, B. Mittal, H. Pelzer, M. Kies, D. Haraf, and E. Vokes. Concurrent chemoradiotherapy for n2 or n3 squamous cell carcinoma of the head and neck from an occult primary. *Annals of oncology*, 14(8):1306–1311, 2003.
- [2] M. Aslani, K. Sultanem, T. Voun, M. Hier, T. Niazi, and G. Shenouda. Metastatic carcinoma to the cervical nodes from an unknown head and neck primary site: Is there a need for neck dissection? *Head & Neck*, 29(6):585–590, 2007.
- [3] O.H. Beahrs, B. Spiessl, P. Hermanek. TNM-Atlas. Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren. *Springer, Berlin Heidelberg New York*, 1990.
- [4] S. Begum, M. L. Gillison, T. L. Nicol, and W. H. Westra. Detection of human papillomavirus-16 in fine-needle aspirates to determine tumor origin in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clinical cancer research*, 13(4):1186–1191, 2007.
- [5] D. Beld, B. A. Jereczek-Fossa, A. D’Onofrio, G. Gambaro, M. R. Fiore, F. Pia, F. Chiesa, R. Orecchia, and M. Krengli. Role of radiotherapy in the treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary site: retrospective analysis of 113 patients. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 69(4):1051–1058, 2007.
- [6] P. Boscolo-Rizzo, A. Gava, and M. C. Da Mosto. Carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an occult primary tumor: the outcome after combined-modality therapy. *Annals of surgical oncology*, 14(5):1575–1582, 2007.
- [7] J. Brouwer, R. de Bree, O. S. Hoekstra, R. P. Golding, J. A. Langendijk, J. A. Castelijns, and C. R. Leemans. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: is chest computed tomography sufficient? *The Laryngoscope*, 115(10):1813–1817, 2005.
- [8] A. M. Chen, D. G. Farwell, D. H. Lau, B.-Q. Li, Q. Luu, and P. J. Donald. Radiation

therapy in the management of head-and-neck cancer of unknown primary origin: how does the addition of concurrent chemotherapy affect the therapeutic ratio? *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 81(2):346–352, 2011.

[9] H. Christiansen, R. M. Hermann, A. Martin, M. Nitsche, H. Schmidberger, and O. Pradier. Neck lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Strahlentherapie und Onkologie*, 181(6):355–362, 2005.

[10] M. Cianchetti, A. A. Mancuso, R. J. Amdur, J. W. Werning, J. Kirwan, C. G. Morris, and W. M. Mendenhall. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *The Laryngoscope*, 119(12):2348–2354, 2009.

[11] P. J. Colletier, A. S. Garden, W. H. Morrison, H. Goepfert, F. Geara, and K. K. Ang. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: outcomes and patterns of failure. *Head & Neck*, 20(8):674–681, 1998.

[12] J. R. Coster, R. L. Foote, K. D. Olsen, S. M. Jack, D. J. Schaid, and L. W. Desanto. Cervical nodal metastasis of squamous cell carcinoma of unknown origin: indications for withholding radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 23(4):743–749, 1992.

[13] J. D. Cox, J. Stetz, and T. F. Pajak. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (rtog) and the european organization for research and treatment of cancer (eortc). *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 31(5):1341–1346, 1995.

[14] J. Doty, D. Gossman, M. Kudrimoti, J. Valentino, S. Arnold, and P. Spring. Analysis of unknown primary carcinomas metastatic to the neck: diagnosis, treatment, and outcomes. *The Journal of the Kentucky Medical Association*, 104(2):57–64, 2006.

[15] S. K. El-Mofty, M. Q. Zhang, and R. M. Davila. Histologic identification of human papillomavirus (hvp)-related squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes: a reliable

predictor of the site of an occult head and neck primary carcinoma. *Head and neck pathology*, 2(3):163–168, 2008.

[16] H. S. Erkal, W. M. Mendenhall, R. J. Amdur, D. B. Villaret, and S. P. Stringer. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head-and-neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 50(1):55–63, 2001.

[17] K. Fakhrian, R. Thamm, S. Knapp, M. Molls, S. Pigorsch, B. Haller, and H. Geinitz. Radio (chemo) therapy in the management of squamous cell carcinoma of cervical lymph nodes from an unknown primary site. *Strahlentherapie und Onkologie*, 188(1):56–61, 2012.

[18] C. Fakhry, N. Agrawal, J. Califano, B. Messing, J. Liu, J. Saunders, P. Ha, S. Coquia, U. Hamper, M. Gillison, et al. The use of ultrasound in the search for the primary site of unknown primary head and neck squamous cell cancers. *Oral oncology*, 50(7):640–645, 2014.

[19] C. Fakhry, W. H. Westra, S. Li, A. Cmelak, J. A. Ridge, H. Pinto, A. Forastiere, and M. L. Gillison. Improved survival of patients with human papillomavirus–positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(4):261–269, 2008.

[20] J. Fernandez, C. Suarez, J. Martinez, J. Llorente, J. Rodrigo, and J. Alvarez. Metastatic squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes from an unknown primary tumour: prognostic factors. *Clinical otolaryngology and allied sciences*, 23(2):158–163, 1998.

[21] G. Fotopoulos and N. Pavlidis. The role of human papilloma virus and p16 in occult primary of the head and neck: A comprehensive review of the literature. *Oral oncology*, 51(2):119–123, 2015.

[22] C. Grau, L. V. Johansen, J. Jakobsen, P. Geertsen, E. Andersen, and B. B. Jensen. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours: results from a national survey by the danish society for head and neck oncology. *Radiotherapy and Oncology*, 55(2):121–129,

2000.

[23] L. L. Gunderson and J. E. Tepper. *Clinical radiation oncology*. Elsevier Health Sciences, 2007.

[24] O. Guntinas-Lichius, J. Peter Klussmann, S. Dinh, M. Dinh, M. Schmidt, R. Semrau, and R.-P. Mueller. Diagnostic work-up and outcome of cervical metastases from an unknown primary. *Acta oto-laryngologica*, 126(5):536–544, 2006.

[25] C. S. Harper, W. M. Mendenhall, J. T. Parsons, S. P. Stringer, N. J. Cassisi, and R. R. Million. Cancer in neck nodes with unknown primary site: role of mucosal radiotherapy. *Head & Neck*, 12(6):463–469, 1990.

[26] H. Hauswald, K. Lindel, N. Rochet, J. Debus, and W. Harms. Surgery with complete resection improves survival in radiooncologically treated patients with cervical lymph node metastases from cancer of unknown primary. *Strahlentherapie und Onkologie*, 184(3):150–156, 2008.

[27] S. Iganej, R. Kagan, P. Anderson, A. Rao, M. Tome, R. Wang, M. Dowlathshahi, H. Cosmatos, and T. Morgan. Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary: management options and patterns of relapse. *Head & Neck*, 24(3):236–246, 2002.

[28] W. J. Issing, B. Taleban, and S. Tauber. Diagnosis and management of carcinoma of unknown primary in the head and neck. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 260(8):436–443, 2003.

[29] B. A. Jereczek-Fossa, J. Jassem, and R. Orecchia. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer treatment reviews*, 30(2):153–164, 2004.

[30] W. M. Koch, N. Bhatti, M. F. Williams, and D. W. Eisele. Oncologic rationale for bilateral tonsillectomy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary source.

*Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 124(3):331–333, 2001.

[31] P. Koivunen, J. Laranne, J. Virtaniemi, L. Bäck, A. Mäkitie, J. Pulkkinen, and R. Grenman. Cervical metastasis of unknown origin: a series of 72 patients. *Acta oto-laryngologica*, 122(5):569–574, 2002.

[32] P. Kothari, P. S. Randhawa, and R. Farrell. Role of tonsillectomy in the search for a squamous cell carcinoma from an unknown primary in the head and neck. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(4):283–287, 2008.

[33] F. Leiner. *Medizinische Dokumentation: Grundlagen einer qualitätsgesicherten integrierten Krankenversorgung; Lehrbuch und Leitfaden; mit 24 Tabellen*. Schattauer Verlag, 2012.

[34] A. Ligey, J. Gentil, G. Créhange, X. Montbarbon, P. Pommier, K. Peignaux, G. Truc, and P. Maingon. Impact of target volumes and radiation technique on loco-regional control and survival for patients with unilateral cervical lymph node metastases from an unknown primary. *Radiotherapy and Oncology*, 93(3):483–487, 2009.

[35] M. Linxweiler, F. Bochen, S. Wemmert, C. Lerner, A. Hasenfus, R. M. Bohle, B. Al-Kadah, Z. F. Takacs, S. Smola, and B. Schick. Combination of p16ink4a/ki67 immunocytology and hpv polymerase chain reaction for the noninvasive analysis of hpv involvement in head and neck cancer. *Cancer cytopathology*, 123(4):219–229, 2015.

[36] J.-C. Lin, W.-Y. Wang, K. Y. Chen, Y.-H. Wei, W.-M. Liang, J.-S. Jan, and R.-S. Jiang. Quantification of plasma epstein–barr virus dna in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 350(24):2461–2470, 2004.

[37] K. S. Loh, D. H. Brown, J. T. Baker, R. W. Gilbert, P. J. Gullane, and J. C. Irish. A rational approach to pulmonary screening in newly diagnosed head and neck cancer. *Head & Neck*, 27(11):990–994, 2005.

- [38] X. Lu, C. Hu, Q. Ji, C. Shen, and Y. Feng. Squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: the impact of radiotherapy. *Tumori*, 95(2):185–190, 2009.
- [39] D. Lydiatt, R. Markin, S. Williams, L. Davis, and A. Yonkers. Computed tomography and magnetic resonance imaging of cervical metastasis. *Otolaryngology–head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 101(4):422–425, 1989.
- [40] I. Madani, L. Vakaet, K. Bonte, T. Boterberg, and W. De Neve. Intensity-modulated radiotherapy for cervical lymph node metastases from unknown primary cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 71(4):1158–1166, 2008.
- [41] S. Marur, G. D’Souza, W. H. Westra, and A. A. Forastiere. Hpv-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *The lancet oncology*, 11(8):781–789, 2010.
- [42] G. Mast, F. Zimmermann, S. Ihrler, C. Matthias, and A. Kolk. Manual Kopf-Hals-Malignome, 2009.
- [43] F. R. Miller, A. B. Karnad, T. Eng, D. H. Hussey, H. Stan McGuff, and R. A. Otto. Management of the unknown primary carcinoma: Long-term follow-up on a negative pet scan and negative panendoscopy. *Head & Neck*, 30(1):28–34, 2008.
- [44] M. Mollenhauer, G. Assmann, P. Zengel, O. Guntinas-Lichius, and S. Ihrler. HPV-assozierte oropharyngeale Karzinome. *Weiterbildung Onkologie*, 181–194. Springer, 2015.
- [45] C. Mozet, G. Wichmann, P. Stumpp, S. Dietzsch, and A. Dietz. Zervikales CUP-Syndrom. *Der Onkologe*, 19(1):44–51, 2013.
- [46] S.-H. Ng, S.-C. Chan, T.-C. Yen, J. T.-C. Chang, C.-T. Liao, S.-F. Ko, H.-M. Wang, Y.-Y. Wai, J.-J. Wang, and M.-C. Chen. Pretreatment evaluation of distant-site status in patients with

nasopharyngeal carcinoma: accuracy of whole-body mri at 3-tesla and fdg-pet-ct. *European radiology*, 19(12):2965–2976, 2009.

[47] C. Nieder, V. Gregoire, and K. K. Ang. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 50(3):727–733, 2001.

[48] J. M. Park, C. K. Jung, Y. J. Choi, K. Y. Lee, J. H. Kang, M. S. Kim, and H. J. Hu. The use of an immunohistochemical diagnostic panel to determine the primary site of cervical lymph node metastases of occult squamous cell carcinoma. *Human pathology*, 41(3):431–437, 2010.

[49] R. S. Patel, J. Clark, R. Wyten, K. Gao, and C. J. O’Brien. Squamous cell carcinoma from an unknown head and neck primary site: a “selective treatment” approach. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 133(12):1282–1287, 2007.

[50] N. Pavlidis and G. Pentheroudakis. Cancer of unknown primary site. *The Lancet*, 379(9824):1428–1435, 2012.

[51] C. C. Ragin and E. Taioli. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: Review and meta-analysis. *International journal of cancer*, 121(8):1813–1820, 2007.

[52] K. Robbins and D. Denys. Committee for neck dissection classification, american head and neck society. the american head and neck societys revised classification for neck dissection. In *Johnson JT, Shaha AR. editors Proceeding of the 5th International Conference in Head and Neck Cancer. Madson: Omnipress*, pages 365–371, 2000.

[53] R. M. Rödel, C. Matthias, B. D. Blomeyer, H. A. Wolff, K. Jung, and H. Christiansen. Impact of distant metastasis in patients with cervical lymph node metastases from cancer of an unknown primary site. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 118(9):662–669, 2009.



- [54] H. Rouviere. Anatomie des lymphatiques de l'homme, Paris, 1932, 1938.
- [55] C. Rübe, M. Niewald, and M. Bloching. Halslymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor. *Radioonkologie, Klinik, Band II*, pages 274–279. M. Bamberg, M. Molls, H. Sack, 2009.
- [56] A. Senft, R. de Bree, O. S. Hoekstra, D. J. Kuik, R. P. Golding, W. J. Oyen, J. Pruim, F. J. van den Hoogen, J. L. Roodenburg, and C. R. Leemans. Screening for distant metastases in head and neck cancer patients by chest ct or whole body fdg-pet: a prospective multicenter trial. *Radiotherapy and Oncology*, 87(2):221–229, 2008.
- [57] J. Shah, E. Strong, R. Spiro, and B. Vikram. Surgical grand rounds. neck dissection: current status and future possibilities. *Clinical bulletin*, 11(1):25, 1981.
- [58] J.-Y. Shao, Y.-H. Li, H.-Y. Gao, Q.-L. Wu, N.-J. Cui, L. Zhang, G. Cheng, L.-F. Hu, I. Ernberg, and Y.-X. Zeng. Comparison of plasma epstein–barr virus (ebv) dna levels and serum ebv immunoglobulin a/virus capsid antigen antibody titers in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 100(6):1162–1170, 2004.
- [59] S. Sharma, J. Linke, T. Kroll, J.-P. Klußmann, O. Guntinas-Lichius, and C. Wittekindt. Praxis der Tumorendoskopie an deutschen HNO-Kliniken. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 92(03):166–169, 2013.
- [60] N. J. Shehadeh, J. F. Ensley, O. Kucuk, C. Black, G. H. Yoo, J. Jacobs, H.-S. Lin, L. K. Heilbrun, D. Smith, and H. Kim. Benefit of postoperative chemoradiotherapy for patients with unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head & Neck*, 28(12):1090–1098, 2006.
- [61] K. Sinnathamby, L. Peters, C. Laidlaw, and P. Hughes. The occult head and neck primary: to treat or not to treat? *Clinical Oncology*, 9(5):322–329, 1997.
- [62] P. M. Som. Lymph nodes of the neck. *Radiology*, 165(3):593–600, 1987.

- [63] P. Strojan, A. Ferlito, J. A. Langendijk, J. Corry, J. A. Woolgar, A. Rinaldo, C. E. Silver, V. Paleri, J. J. Fagan, P. K. Pellitteri, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: II. a review of therapeutic options. *Head & Neck*, 35(2):286–293, 2013.
- [64] P. Strojan, A. Ferlito, J. E. Medina, J. A. Woolgar, A. Rinaldo, K. T. Robbins, J. J. Fagan, W. M. Mendenhall, V. Paleri, C. E. Silver, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. a review of diagnostic approaches. *Head & Neck*, 35(1):123–132, 2013.
- [65] A. Teymoortash and J. Werner. Aktuelle fortschritte in der diagnostik und chirurgischen therapie der halslymphknotenmetastasen bei kopf-hals-karzinomen. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 91(S 01):S102–S122, 2012.
- [66] A. Wallace, G. M. Richards, P. M. Harari, J. M. Kirwan, C. G. Morris, H. Katakam, and W. M. Mendenhall. Head and neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site. *American journal of otolaryngology*, 32(4):286–290, 2011.
- [67] L. Weir, T. Keane, B. Cummings, P. Goodman, B. O’Sullivan, D. Payne, and P. Warde. Radiation treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary: an analysis of outcome by treatment volume and other prognostic factors. *Radiotherapy and Oncology*, 35(3):206–211, 1995.
- [68] J. A. Werner, A. A. Dünne, and J. N. Myers. Functional anatomy of the lymphatic drainage system of the upper aerodigestive tract and its role in metastasis of squamous cell carcinoma. *Head & Neck*, 25(4):322–332, 2003.
- [69] J. A. Werner. Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich: Onkologie und Differentialdiagnostik. *Springer*, 2002.
- [70] G.-Z. Xu, X.-D. Zhu, and M.-Y. Li. Accuracy of whole-body pet and pet-ct in initial m

staging of head and neck cancer: A meta-analysis. *Head & Neck*, 33(1):87–94, 2011.

[71] M. Q. Zhang, S. K. El-Mofty, and R. M. Davila. Detection of human papillomavirus-related squamous cell carcinoma cytologically and by in situ hybridization in fine-needle aspiration biopsies of cervical metastasis. *Cancer Cytopathology*, 114(2):118–123, 2008.

[72] A. Bozzato. Interpretation von Ultraschallbefunden in der HNO-Heilkunde. *HNO*, 63:139-154, 2015

## **8 Publikation**

Eine Publikation, in Zusammenarbeit mit der Klinik für HNO der Universitätsklinik des Saarlandes, ist in Planung.

## **9 Danksagung**

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. M. Niewald für die Überlassung der Thematik, für die direkte Betreuung und die stets schnelle und umfassende Problemlösung ganz herzlich bedanken.

Des weiteren gilt mein Dank Frau Hirtz, die mir bei praktischen Problemen immer zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich weiter bei Frau Dr. M. Herrig und Herrn Dr. M. Büchler für die aufmerksame Durchsicht meiner Arbeit.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie und meiner Partnerin für ihre stetige Unterstützung danken.